

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES ANEMIES HYPOPLASTIQUES DE L'ENFANCE
DU TYPE BLACKFAN-DIAMOND
(PAR ERYTHROPOIESE IMPARFAITE)
LES ANERYTHROPOIESES
IDIOPATHIQUES CHRONIQUES**

THÈSE

présentée

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 14 juin 1954

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

DUHOUX Paul

né le 30 Septembre 1924 à Mârtres-de-Veyre (Puy-de-Dôme)



MAZEL & POLGE

6 bis, Rue Janin

LYON

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES ANEMIES HYPOPLASTIQUES DE L'ENFANCE
DU TYPE BLACKFAN-DIAMOND
(par érythropoïèse imparfaite)
LES ANERYTHROPOIÈSES IDIOPATHIQUES CHRONIQUES**

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES ANEMIES HYPOPLASTIQUES DE L'ENFANCE
DU TYPE BLACKFAN-DIAMOND
(PAR ERYTHROPOIESE IMPARFAITE)
LES ANERYTHROPOIESES
IDIOPATHIQUES CHRONIQUES**

THÈSE

présentée

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 14 juin 1954

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

DUHOUX Paul

né le 30 Septembre 1924 à Martres-de-Veyre (Puy-de-Dôme)



MAZEL & POLGE

6^{bis}, Rue Janin

LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	MM. J. LEPINE.
Doyen	H. HERMANN.
Assesseur	J. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, VILLARS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY,
CADE, PATEL, FAVRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE,
MOURIQUAND.

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. FROMENT.
Clinique médicale B.....	P. RAVAUULT.
Clinique chirurgicale A.....	SANTY.
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER.
Clinique ophtalmologique	BONNET.
Clinique oto-rhino-laryngologique	REBATTU.
Clinique urologique	CIBERT.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT.
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATE.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.	DECHAUME.
Clinique des maladies infectieuses et bactériolog.	SEDALLIAN.
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile	
Clinique gynécologique	GUILLEMINE.
Clinique obstétricale	POLLOSSON.
Clinique stomatologique	PIGEAUD.
Clinique médicale infantile et hygiène du 1 ^{er} âge	DUCLOS.
Pharmacie et Pharmacologie.....	BERNHEIM.
Physiologie	LEULIER.
Anatomie pathologique	HERMANN.
Physique biologique, radiologique et physiothérapie	J.-F. MARTIN.
	PONTHUS (détaché
	Beyrouth).
Médecine du travail.....	MAZEL.
Parasitologie et pathologie exotique.....	GARIN.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	ROCHET.
Chimie organique et toxicologie.....	CHAMBON.
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSEMAND.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	DELORE.
Anatomie	GABRIELLE.
Pathologie interne	CROIZAT.
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME.
Pathologie chirurgicale	MALLET GUY.
Histologie	NOEL.
Pharmacie galénique	REVOL.
Médecine légale et déontologie.....	BOURRET.
Thérapeutique	LEVRAT.
Hygiène	SOHIER.
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	JOURDAN.
Propédeutique chirurgicale	BERTRAND.
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN.



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chimie organique et toxicologie.....	MM. BADINAND.
Obstétrique	BANSSILLON.
Pharmacie et pharmacologie.....	DREYON.

MAITRES DE CONFERENCES — AGREGES

Physique biologique....	MM. BERGER.	Bactériologie	MM. BERTOYE A.
Parasitologie	COUDERT.	Physiologie	CHATONNET.
Parasitologie	ROMAN.	Physiologie	CIER.
Histologie	TUSQUES.	Biochimie médicale	CREYSSSEL R.

AGREGES EN EXERCICE

Pathologie médicale....	MM. BRUN.	Orthopédie	MM. MARION Jos.
Pathologie médicale....	GIRARD M.	Obstétrique	BROCHIER.
Pathologie médicale....	GIRARD P.	Obstétrique	MAGNIN.
Pathologie médicale....	JEUNE.	Obstétrique	MATHIEU J.
Pathologie médicale....	VACHON.	Anatomie pathologique.	GUICHARD A.
Pathologie médicale....	GALY.	Anatomie	LATARJET M.
Pathologie médicale....	GONIN.	Neuro-chirurgie	LECUIRE.
Pathologie chirurgicale.	BERARD.	Oto-Rhino-Laryngologie.	MAYOUX.
Pathologie chirurgicale.	DARGENT.	Ophtalmologie	PAUFIQUE.
Pathologie chirurgicale.	DESJACQUES.	Urologie	PERRIN.
Pathologie chirurgicale.	LABRY.	Dermato-Syphiligraphie.	THIERS.
Pathologie chirurgicale.	MANSUY.	Médecine légale et méde-	
Pathologie chirurgicale.	TRILLAT A.	cine du travail.....	ROCHE.
Pathologie chirurgicale.	GUILLET.		

CHARGE DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

Hygiène.....	M. BENAZET.
--------------	-------------

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. CROIZAT, Président, BERNHEIM, JEUNE, R. CREYSSSEL.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA PIEUSE MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE ET A MA MERE

Leur vie de travail et de sacrifice nous
est un grand exemple.

Nous ne leur prouverons jamais assez
l'étendue de notre reconnaissance.

A MES ONCLES ET TANTES

A MES FRERES ET A MES SŒURS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR REVOL

Médecin des Hôpitaux.

Il nous a fait le grand honneur de nous confier ce travail. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos sincères remerciements pour l'accueil aimable qu'il nous a toujours réservé et les conseils éclairés qu'il nous a prodigués.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CROIZAT

Nous avons eu la joie de bénéficier de son enseignement. Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de présider notre jury de thèse et nous le prions d'agréer l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM

Il a très aimablement accepté de juger cette thèse et nous lui en exprimons notre respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEUNE

L'aide qu'il nous a apportée dans l'élaboration de cette thèse nous a été très précieuse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance respectueuse.

MONSIEUR LE PROFESSUR AGRÉGÉ R. CREYSSSEL

Nous le remercions de siéger aujourd'hui parmi nos juges et le prions d'être assuré de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MENEULT

Ancien Interne des Hôpitaux de Lyon

Chirurgien à Oyonnax.

A MESSIEURS LES DOCTEURS DE BUCQUET ET MOUSSARD

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE GRENOBLE, ANNECY ET VIENNE

Ils nous ont accueilli avec la plus grande bienveillance. Nous leur devons beaucoup.

Qu'ils soient convaincus de notre reconnaissance et de notre attachement.

A MES CAMARADES D'INTERNAT

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES ANEMIES HYPOPLASTIQUES DE L'ENFANCE
DU TYPE BLACKFAN-DIAMOND
(par érythropoïèse imparfaite)
LES ANERYTHROPOIESES IDIOPATHIQUES CHRONIQUES

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

Depuis les descriptions de JOSEPHS en 1936, puis de BLACKFAN et DIAMOND en 1938, on connaît une variété particulière d'anémie du nourrisson et du jeune enfant qui présente les caractéristiques suivantes :

Il s'agit d'une hypoplasie médullaire portant électivement sur la lignée rouge avec intégrité des plaquettes et des globules blancs, anémie résistant à tous les traitements antianémiques classiques sauf aux transfusions sanguines.

Un certain nombre d'auteurs ont rapporté par la suite — à l'étranger d'abord et plus récemment en France — des observations qui ont été plus ou moins rattachées à ce type d'anémie hypoplastique et auquel on a pris l'habitude de réserver l'appellation de « Blackfan-Diamond ».

Nous verrons cependant que, si toutes ces observations présentent des traits communs, bon nombre d'entre elles comportent des nuances, tant du point de vue hématologique que clinique, interdisant de les désigner sous le même vocable. C'est ainsi que GLANZMANN, dans l'observation qu'il a rapportée en 1945 emploie le terme d'« érythroblastopénie » afin de préciser la nature du trouble de l'érythropoïèse. Dans certains cas l'hypoplasie va jusqu'à l'absence totale d'érythroblastes et le terme érythroblastopénie devient insuffisant; il faut parler alors d'« anérythroblastose ». Ailleurs l'érythroblastopénie est associée à un trouble de

maturation des rares éléments existants d'où le terme d'« érythrodys-génésie » (Martoni et Palési) ou plus simplement d'érythrogénèse imparfaite.

Un terme de signification plus générale manquait donc à la classification nosologique pour désigner ces formes particulières d'anémie du nourrisson ; avec notre Maître REVOL, nous proposerions volontiers celui d'« anérythropoïèse » qui représente à lui seul un cadre beaucoup plus large dans lequel il nous sera permis de faire entrer tous les types jusqu'ici décrits, nous y ajouterons le qualificatif « idiopathique » pour marquer un autre caractère essentiel de la maladie, à savoir, jusqu'ici, l'absence de toute étiologie décelable.

La nature du présent travail porte :

1° Sur l'étude clinique et hématologique des différentes observations d'anérythropoïèses publiées jusqu'ici tant à l'étranger qu'en France.

2° Sur l'étude de deux cas particulièrement démonstratifs suivis actuellement à Lyon par nos Maîtres JEUNE et REVOL (service du D^r JEUNE, Hôpital Debrousse).

3° Nous envisageons dans le diagnostic différentiel une observation du D^r REVOL d'un ordre un peu différent par son évolution aiguë bénigne.

HISTORIQUE

1° C'est Hugh-W. JOSEPHS qui, le premier, semble avoir observé l'anémie hypoplastique du nourrisson, mais il ne signale ses cas qu'à la suite de la présentation en 1938, par DIAMOND et BLACKFAN à l'American Pediatric Society, de quatre observations typiques : anémie d'étiologie obscure, de caractère lentement progressif et débutant dès les premiers mois de la vie chez des nourrissons ne présentant aucune diathèse hémorragipare et dont la croissance pondéro-staturale est satisfaisante.

Cette anémie est caractérisée par :

- l'absence de réticulocytes,
- dans la moelle osseuse, atteinte élective des éléments de la lignée rouge,
- la résistance à tous les traitements sauf aux transfusions sanguines.

Peu après les publications de JOSEPHS, BLACKFAN et DIAMOND, des cas analogues sont décrits dans la littérature mondiale.

En 1940, deux cas sont rapportés en Suisse par Margrit ESSER.

Chez le 1^{er} de ces deux malades l'anémie hypoplastique était associée à une série de malformations.

Carl-H. SMITH publie à New-York, en 1940, un cas « d'anémie chronique congénitale arégénérative ».

En 1941 RINVICK rapporte deux observations étudiées à Oslo en 1939. Ces enfants — dont l'un présentait une gueule de loup — n'étaient âgés que de 3 mois lorsque, frappés de leur pâleur on procéda aux premiers examens de sang montrant une absence complète de réticulocytes.

A Chicago, Carl-O. KOHLBRY et DULUTH, en 1941, rapportent 2 cas d'anémie hypoplastique.

On constate chez l'un de ces enfants, dès le 2^e jour de la vie, une anémie très accentuée. Les myélogrammes montrent une diminution considérable des normoblastes.

HÖYER, au Danemark, rapporte en 1942 le cas d'un enfant pâle dès la naissance et chez lequel on découvre une anémie grave à l'âge de 4 mois avec déficience des érythroblastes dans la moelle osseuse.

RUBELL à Chicago, en 1942, rapporte un cas semblable: la pâleur de l'enfant fut remarquée à l'âge de 3 mois. Réticulocytes très rares. Guérison à l'âge de 21 mois grâce à des transfusions répétées.

En 1943, G. von SYDOW, en Suède, rapporte 2 cas d'anémie hypoplastique, l'un à l'occasion d'un épisode dystrophique chez une enfant de 8 mois qui avait présenté dès la naissance une pâleur frappante, l'autre chez une enfant de 6 mois chez qui fut pratiquée une splénectomie.

En 1945, GLANZMANN de Berne présente un cas assez voisin de celui dont il vient d'être question, car là aussi l'affection survint chez un enfant dystrophique à la suite d'une dyspepsie chronique.

La ponction sternale montre une absence presque totale des érythroblastes.

En 1946, G.-P. PEAT (Canada), rapporte l'observation d'une jeune fille âgée alors de 18 ans et présentant une anémie hypoplastique survenue dans son jeune âge et s'accompagnant d'un retard psychosomatique.

ROBSON et SWEENEY rapportent, en 1948, un cas d'anémie congénitale réfractaire grave sans leucopénie ni thrombopénie avec hypoplasie des éléments érythroblastiques de la moelle. La vie du patient, un peu arriéré mental, est prolongée par des transfusions.

HALBERTSMA publie en 1948 également le cas d'un enfant pâle dès l'âge de six semaines. Le médullogramme parut normal et la tendance fut cependant à l'aggravation. La rate était légèrement hypertrophiée. Décès — accidentel — à l'âge de 2 ans 1/2; l'auteur étiquette le cas d'« anémie arégénérative. »

En 1950, CATHIE, en Angleterre, rapporte cinq observations d'anémies « arégénératives » comportant une absence de production de réticulocytes; cependant pas de leucopénie ni de thrombopénie.

PALMEN et VAHLQUIST, rapportent sous le nom d'anémie hypoplastique stationnaire, l'histoire détaillée de quatre patients chez qui l'anémie fut reconnue respectivement aux âges de 11, 6, 3 mois, et 1 an.

En France, en 1951, le Pr Marcel LELONG et le Docteur R. JOSEPHS ont rapporté l'observation d'un cas analogue à ceux de CATHIE.

La même année, le Pr Jean BERNARD dans la thèse de son élève Denise LANGOT a décrit plusieurs observations personnelles et a insisté sur les différents degrés du trouble érythrocytaire.

En Italie, en 1952, MARTONI et PALESI, citent le cas d'une enfant traitée à la cortisone pour une anémie qu'ils qualifient d'« anemia eritrodisgenetica ».

Plus récemment enfin, dans le courant de l'année 1953, des cas analogues ont été publiés par KASS et SUNDAL en Norvège, FISHER et ALLEN en Angleterre, VERGER et LEGER à Bordeaux, PIERRET et GOUEMAND à Lille, GASSER, à Zürich, Constance-C. FORSYTH à Londres, ce dernier auteur insistant uniquement sur les résultats favorables obtenus par le traitement à l'A.C.T.H. et à la Cortisone.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS CLINIQUES

Nous allons maintenant reprendre en détail chacune de ces observations auxquelles nous ajouterons celles de nos Maîtres lyonnais.

Nous ne rapportons ici que les observations que nous avons pu relever in extenso, ce qui fait 31 cas, auxquels s'ajoutent nos deux cas lyonnais.

I. — BLACKFAN ET DIAMOND

Ces auteurs ont étudié plusieurs cas d'anémie hyposplastique; 2 seulement sont rapportés dans leur publication :

OBSERVATION 1

♀ Pâleur apparue à l'âge de 2 semaines.

Anémie initiale à 580.000 globules rouges avec Hb : 10 %.

Leucocytes : 5.000.

Plaquettes : 110.000.

Réticulocytes : 0,5 %.

Dans la moelle osseuse, atteinte élective des éléments de la lignée rouge (les auteurs ne donnent pas de détails concernant le myélogramme). Le foie déborde de 2 travers de doigt le rebord costal. Tous les examens de laboratoire furent normaux; la résistance globulaire en particulier était normale. Guérison après 2 ans de transfusions (26 litres de sang en 113 transfusions).

OBSERVATION 2

♀ Cas analogue au précédent et dont nous ne possédons qu'une description très incomplète. Le trait particulier à cette observation fut la splénectomie pratiquée à l'âge de 16 mois à la suite de laquelle l'enfant se maintint dans un état relativement satisfaisant avec une anémie à 2 à 3.500.000 globules rouges.

II. — MARGRIT ESSER

OBSERVATION 3

♂ Enfant pâle dès la naissance (poids de naissance : 2.500 g.) et dont l'anémie fut découverte au sixième mois. Cet enfant présentait une série de malformations congénitales : faciès mongoloïde avec épicanthus; hypoplasie des organes génitaux, et semblait souffrir en outre d'une lésion cardiaque congénitale et de débilité mentale.

Pas de gros foie ni grosse rate.

L'examen hématologique montra :

G.R. : 1.800.000 Hb. = 30 %. Plaquettes 436.000.

Leucocytes : 10.800. Réticulocytes : 28 % au premier examen, mais ceux-ci finirent par disparaître complètement au cours de l'évolution.

Médullogramme : normoblastes basophiles : 11,33 %.

— acidophiles : 1,66 %.

cellules réticulaires : 52 %.

Donc forte augmentation des cellules réticulaires aux dépens de celles de la lignée érythrocytaire.

M. ESSER a injecté par voie intramusculaire 40 cc. de sang placentaire à son malade et a observé une crise réticulocytaire (8 réticulocytes pour 1.000 G.R.). Puis elle a pratiqué en tout 10 injections intramusculaires de sang placentaire (270 cc.) et a trouvé à la suite de chaque injection une réaction réticulocytaire de 6 à 10 %. A la fin du traitement l'enfant avait 62 % d'Hb, 3.400.000 G.R. (valeur globulaire 0,91) et 6 % de réticulocytes.

Ces heureux résultats se maintinrent alors même que l'auteur avait renoncé à toute autre transfusion. Lors du dernier contrôle on trouve :

91 % d'hémoglobine.

3.700.000 G. R.

16 % réticulocytes.

Dans la moelle osseuse les érythroblastes étaient passés de 13 à 31,6 %.

ESSER considère que cette anémie est congénitale parce que l'enfant s'est montrée pâle depuis sa naissance, qu'elle est « arégénérative » parce que le sang ne renferme pas d'érythroblastes et que les réticulocytes sont en nombre très abaissé pour finalement disparaître presque totalement au bout d'une certaine durée d'évolution.

Du fait de l'existence des malformations congénitales l'auteur rapproche cette anémie de l'anémie aplastique congénitale de Benjamin.

C'est en 1911 que BENJAMIN a décrit 3 cas de garçons âgés d'environ 3 ans qui présentaient un retard de développement somatique et psychique, des malformations multiples : faciès mongoloïde, épicanthus, lésions congénitales du cœur, hypoplasie des organes génitaux, retard d'apparition des fonctions statiques. BENJAMIN vit apparaître chez ces enfants une anémie hypochrome grave sans signes appréciables de régénération sanguine; la cure martiale demeura sans effet sur cette anémie. Deux de ces enfants étaient nés prématurément. Tous trois finirent par succomber.

III. — C.-H. SMITH (New-York 1940)

OBSERVATION 4

♀ née 3 semaines avant terme, chez laquelle une pâleur fut observée à l'âge de 1 mois.

G.R. : 2.000.000.

Hb : 29 %.

Le myélogramme montre une diminution importante des érythroblastes (1 % de normoblastes) avec un taux important de « cellules primitives » (29 %).

Les autres éléments cellulaires de la moelle ne sont atteints que très peu ou pas du tout.

L'enfant a été vue la dernière fois alors qu'elle était âgée de 17 mois; elle avait reçu 25 transfusions en tout. On ignore quelle a été l'évolution ultérieure.

Ce même auteur rapportera plus tard, en 1949, un cas d'anémie congénitale chronique associée à une iso-immunisation par le facteur « A ».

IV. — RINVICK

OBSERVATION 5

♀ pesant 3.020 grammes à la naissance. La mère n'a jamais fait de fausse couche antérieurement. Cette enfant a été nourrie au sein pendant un mois seulement. La pâleur fut remarquée au 3^e mois. Pas d'hépatosplénomégalie.

Hb : 26 %; G.R. : 1.300.000; leucocytes : 8.000; plaquettes : 136.000. Pas de réticulocytes.

Tous les examens pratiqués par ailleurs ont été normaux, en particulier la résistance globulaire. Les réactions sérologiques de la syphilis ont été négatives chez la mère comme chez l'enfant. Développement somatique et psychique normal.

Dans la moelle on a trouvé 11 à 17 % d'érythroblastes.

L'auteur insiste sur la remarquable résistance de cette malade aux infections.

OBSERVATION 6

♀ née à terme; 2.500 g. à la naissance. La mère a eu un premier enfant mort-né (éclampsie), mais 2^e grossesse normale. Accouchement normal. Cette enfant présentait une gueule de loup; l'alimentation fut difficile et la croissance défectueuse. La pâleur fut remarquée à l'âge de 2 mois. Foie, rate normaux. Pas d'adénopathies. Du point de vue cardiaque, souffle systolique d'origine anémique.

B.W. négatif.

G.R. : 1.100.000; leucocytes : 5.000.

Plaquettes : 115.000; Hb : 20 %.

Anisocytose. Poïkilocytose.

Pas de réticulocytes.

Dans la moelle : normoblastes, 2 à 8 %.

Effet transitoire des transfusions.

V. — KOHLBRY ET DULUTH (Chicago 1941)

OBSERVATION 7

♀ Première enfant de parents juifs-polonais, née 2 semaines avant terme (poids : 2.150 g.) avec une anémie évidente. G.R. : 1.930.000. Hb. : 52 %. Léger ictère le surlendemain, qui disparaît deux jours plus tard.

En dehors de l'anémie, rien à noter ensuite.

Traitement : transfusions + fer par voie bucale + réticulogène par voie intra-musculaire amènent une amélioration : hémoglobine 73 %; G.R. 3.590.000. Mais les réticulocytes n'ont jamais excédé le taux de 0,5 %. On n'a jamais trouvé de normoblastes dans les frottis de sang périphérique.

Eléments blancs : de 6 à 15.000 (éosinophiles : de 8 à 14 %); plaquettes : de 150 à 300.000.

Le premier médullogramme montra une absence presque totale d'érythroblastes.

L'auteur a fait plus tard un essai d'injection de moelle osseuse de la mère dans la moelle osseuse de l'enfant sans obtenir de résultat.

On ignore l'évolution ultérieure de la maladie.

VI. — HÖYER (Danemark 1942)

OBSERVATION 8

♀ Pâle dès la naissance (poids de naissance : 2.875 g.); anémie grave découverte à l'âge de 4 mois, pas d'antécédents familiaux.

Le premier examen hématologique, pratiqué à l'âge de 9 mois, montra une anémie avec : G.R. : 1.800.000. Hb. : 44 %. Plaquettes : 175 à 300.000.

Leucocytes en quantité normale. Réticulocytes : 0,2 à 0,3 %.

Myélogramme concernant la lignée érythroblastique :

Normoblastes : 0,4.

Erythroblastes polychromophiles : 0,2.

Erythroblastes basophiles : 0.

Après 4 mois d'évolution, grâce aux transfusions sanguines répétées, ces chiffres étaient passés respectivement à 8,5; 4; 2,5.

Du point de vue clinique, pas de signe de diathèse hémorragique; le foie, la rate et les ganglions étaient normaux.

A un stade plus tardif de la maladie eut lieu un épisode infectieux avec lequel coïncida une augmentation temporaire des réticulocytes et des érythroblastes dans la moelle jusqu'à un taux presque normal. Cependant l'augmentation simultanée du taux de l'hémoglobine et du nombre des globules rouges ne se produisit pas. L'évolution ultérieure devait montrer qu'il ne s'agissait là que d'une amélioration très temporaire des signes hématologiques.

VII. — Irwin RUBELL (Chicago 1942)

OBSERVATION 9

♂ Pesant 3.650 g. à la naissance. Pas d'antécédents familiaux.

A 3 mois la croissance est normale, mais apparaît une pâleur. Foie et rate non palpables. Pas de ganglions. Pas d'ictère.

Anémie avec : G.R. 750.000; leucocytes 2.500; réticulocytes : 0,25 %; Hb. : 17 %.

Plaquettes : 180.000, mais ce chiffre descendit jusqu'à 40.000.

Cependant il n'y a jamais eu aucune diathèse hémorragique. Tous les examens pratiqués n'ont permis de mettre en évidence un facteur étiologique quelconque permettant d'expliquer cette anémie. L'auteur insiste sur la remarquable résistance de cet enfant aux infections, notamment des voies respiratoires. Grâce à de nombreuses transfusions, l'état s'améliora rapidement, et, à l'âge de 3 ans, l'enfant n'était plus que légèrement anémique.

VIII. — G. VON SYDOW (Suède 1943)

OBSERVATION 10

♀ Poids de naissance : 2.630 g. Accouchement normal. Alimentation mixte pendant un mois, entièrement artificielle ensuite. Cette enfant est hospitalisée à l'âge de 2 mois pour un état dystrophique peut-être dû à une dyspepsie aiguë. Un mois plus tard survint une otite moyenne qui suppura pendant 5 mois et récidiva à plusieurs reprises par la suite.

Tandis que la dystrophie commençait à disparaître et que l'enfant reprenait du poids, Sydow vit s'installer une anémie bien caractérisée.

L'enfant avait présenté dès la naissance une pâleur frappante, mais pendant l'épisode dystrophique — par suite de l'anhydrémie — on n'avait pas trouvé d'anémie réelle. Les différents examens hématologiques montraient : G.R. < 2.000.000.

Hb. : 17 %.

Réticulocytes : de 0,1 à 1 %.

Leucocytes : 6 à 12.000.

Plaquettes : 290 à 560.000.

Dans la moelle, absence totale d'érythroblastes.

L'enfant a reçu 17 transfusions en tout. Splénectomie à l'âge de 17 mois.

OBSERVATION 11

♂ Présentant au 6^e mois :

Pâleur intense.

2.000.000 de G.R.

Très peu de réticulocytes.

Absence de régénération sanguine dans la moelle osseuse.

L'enfant fut maintenu en vie grâce aux transfusions sanguines (2 l. 200 en 1 an).

Une splénectomie fut pratiquée à l'âge de 1 an 1/2 après quoi l'anémie sembla se stabiliser aux environs de 3.000.000.

Mais un an plus tard, rechute grave.

Guérison spontanée à 4 ans.

Cet auteur insiste sur le fait que les épisodes infectieux présentés par son premier malade furent toujours étonnamment bien tolérés et qu'il présenta même un excellent état général pendant toute la durée de son hospitalisation; alors même que le taux d'hémoglobine était tombé à 17 %, l'enfant était extrêmement vif, actif et éveillé.

IX. — GLANZMANN (Berne 1945)

OBSERVATION 12

♂ Agé de 8 mois 1/2. Né à terme, accouchement normal, nourri au sein pendant 2 mois; développement normal pendant ce temps.

Puis dyspepsie chronique avec l'allaitement artificiel. Ceci entraîne des troubles de la croissance pondérale; les stigmates de rachitisme sont très marqués : crâniotabés accentués, ramollissement des bords osseux de la grande fontanelle, élargissement des épiphyses distales des os longs.

L'enfant est très sujet aux infections catarrhales, en particulier de la gorge et des oreilles, mais il se remet sans peine de ces infections.

L'anémie enfin est caractérisée par :

G.R. : 2.450.000. Hb. : 52 %.

Leucocytes : 10.000. Réticulocytes : 1 ‰. Plaquettes : 90.000.

La ponction sternale montre une absence presque complète des érythroblastes (0,8 %).

Echec des thérapeutiques antianémiques classiques. Seules des transfusions sanguines abondantes répétées toutes les 3 à 4 semaines peuvent maintenir l'enfant en vie et lui assurer un développement normal.

X. — PEAT (Toronto 1946)

OBSERVATION 13

♀ Née en 1938 de parents en bonne santé. Accouchement normal. Rien de particulier ne fut noté à la naissance ni dans la période post-natale immédiate. Cependant au bout de quelques semaines on remarqua une coloration jaune de la peau ainsi qu'une légère cyanose des lèvres d'installation progressive. Des troubles digestifs obligent à modifier assez souvent le régime alimentaire.

A l'âge de 1 an on enregistre un début d'anémie avec hépatomégalie.

En 1931, la couleur ictérique des téguments était si marquée que l'on pratique un premier hémogramme :

Globules rouges : 1.890.000.

Hb. : 40 %.

Leucocytes : 6.500.

Ces taux tombèrent même par la suite à 650.000, 13 % et 2.300.

On note une tendance à l'éosinophilie, et surtout une absence de réticulocytes.

En septembre 1931, épisode fébrile avec troubles gastro-intestinaux sévères.

On entreprend une série de transfusions sanguines et, en trois semaines, le taux d'hémoglobine passe de 35 à 87 % et celui des érythrocytes de 1.400.000 à 3.800.000.

En décembre 1931 l'enfant fut alors examinée par BLACKFAN. La numération donnait les résultats suivants :

G.R. : 1.200.000; Hb. : 20 %; G.B. : 5.000 (P.N. : 35 % — Eosino. : 6 % Lympho. : 59 %).

Plaquettes : 200.000.

Pas d'achromie; pas de modifications de la forme des érythrocytes. Les réticulocytes sont rares.

Ictérus index normal. Temps de saignement et temps de coagulation normaux. Aucun signe d'hémolyse dans les urines et dans les fèces. Radiographies osseuses normales.

On conclut à une hypoplasie primitive de la moelle osseuse. L'hépatothérapie fait augmenter momentanément le taux des réticulocytes, mais seules les transfusions sont vraiment efficaces.

La moelle sternale se montre active tant en ce qui concerne les éléments érythropoïétiques que myélocytaires. On est frappé par la quantité anormalement élevée de myélocytes éosinophiles.

La malade fut revue par l'auteur en 1946 alors qu'elle était âgée de 18 ans. Elle présentait une coloration brune de la peau, due à l'hémossidérose. Elle était de petite taille pour son âge et non encore réglée, cependant menait une vie normale (niveau scolaire moyen).

Avec une transfusion sanguine chaque semaine (la malade a reçu en tout 61 litres de sang en 13 ans), les érythrocytes se maintiennent aux chiffres de 2.000.000 à 3.500.000, avec un taux d'hémoglobine de 40 à 52 %. Il n'existe que 1 à 2 % de réticulocytes et les normoblastes sont rares.

XI. — ROBSON ET SWEENEY (Londres 1948)

OBSERVATION 14

♂ Enfant naturel; hospitalisé le 25 septembre 1946 à l'âge de 1 an 1/2. Très pâle depuis la naissance. Poids de naissance : 2.835 g.

Alimentation artificielle. N'a pas eu d'ictère ni aucune infection avant son admission.

L'enfant est longiligne, pâle avec un teint jaunâtre et présente un léger ptosis de la paupière droite existant depuis la naissance.

Pas d'anomalie des appareils cardio-vasculaire et respiratoire.

Foie et rate non palpables.

Poids légèrement faible (12 kg. 300) pour son âge.

Retard mental; l'enfant est incapable de prononcer des mots de plus d'une syllabe.

Hémogramme : G.R. : 1.230.000; Hb. : 20 %; Valeur globulaire : 0,81; Leucocytes : 12.200 (25 polynucléaires, 72 lymphocytes, 3 monocytes). Le myélogramme montre une aplasie des éléments de la série rouge.

Une première transfusion fut pratiquée le 2 octobre, il s'en suivit une amélioration mais les transfusions durent être renouvelées durant plus d'un an car toutes les autres thérapeutiques restèrent sans effet.

Autres examens pratiqués :

Radiographie du squelette : rien à signaler.

B.W. : négatif.

Mère et enfant Rh +.

Pas d'agglutinines anti-Rh dans le sérum maternel.

Les examens de sang répétés ont toujours montré une anémie normochrome et normocytaire et une diminution considérable ou même une absence totale de réticulocytes; cependant plaquettes et leucocytes normaux.

Temps de saignement et temps de coagulation normaux; aucune manifestation hémorragique.

Résistance globulaire normale.

Bilirubine sérique : taux normal.

Le premier myélogramme pratiqué en septembre 1947 (moelle tibiale) montre une absence remarquable de cellules formatrices de globules rouges.

Durant l'année où l'enfant fut maintenu en observation, il fut remarquablement résistant aux infections intercurrentes.

Lorsque le taux d'Hb. était bas, l'enfant devenait somnolent et irritable avec une légère réaction thermique, mais après une transfusion il retrouvait son activité et son désir de jouer.

Détail des Myélogrammes	1.10.46	28.8.48
Promyélocytes	3	2
Myélocytes	30	36
Eosinophiles	7	1
Polynucléaires	22	41
Lymphocytes	30	9
Normoblastes primitifs	1	1
Normoblastes murs	7	10

XII. — HALBERTSMA (1948)

OBSERVATION 15

♀ Vue pour la première fois à l'âge de 4 mois alors qu'elle avait déjà reçu une transfusion pour anémie.

La moelle osseuse était sensiblement normale, et même riche en cellules. Cependant absence presque totale de réticulocytes dans le sang périphérique.

Pendant la première année l'enfant fut traitée par des extraits de foie injectables et par le fer; cette thérapeutique se montra inopérante et le taux des hématies tomba à un chiffre si faible que l'on dut effectuer des transfusions sanguines au rythme d'une tous les deux mois et ceci malgré l'hémosidérose cutanée.

L'auteur pense qu'il s'agit là d'un cas comparable à ceux décrits par BLACKFAN et DIAMOND, mais préfère le terme d'anémie arégénérative à celui d'anémie hypoplastique.

XIII. — CATHIE (Angleterre 1950)

A étudié 5 cas (3 filles et 2 garçons) dont l'un seulement est rapporté en détails.

OBSERVATION 16

♀ Née en 1945 sans antécédents familiaux. Sérologie négative. Etait déjà pâle à 3 semaines, mais le premier examen hématologique est pratiqué à l'âge de 3 mois.

G.R. : 330.000; Hb. : 24 %; Réticulocytes : 0,8 %; G.B. : 17.700.

Plaquettes : 216.000.

Foie normal. Rate palpable, mais ne déborde pas. Pas de ganglions.

B.W. : négatif.

Myélogramme :

Proérythroblastes : 3.

Erythroblastes basophiles : 1.

Erythroblastes orthochromatiques : 44.

En novembre 1945 survient une mastoïdite suivie peu après d'une pneumonie; ces épisodes infectieux sont bien supportés.

En novembre 1947, on pratique la splénectomie : amélioration très passagère suivie d'une rechute. Le taux des réticulocytes ne s'élève pas au-dessus de 1 %. Cependant la croissance se poursuit normalement et, en 1950, l'enfant présentait un développement somatique et psychique normal.

Les autres cas étudiés par CATHIE sont semblables.

La pâleur fut remarquée chez l'un d'eux également à la 3^e semaine, chez un autre à la 4^e semaine, chez les deux derniers à la 6^e et à la 12^e semaine.

Dans trois cas, on aurait pu suspecter une incomptabilité Rh, mais il fut montré que celle-ci n'était pas en cause. Un point important est la remarquable ressemblance du faciès des malades même couleur des cheveux, nez camus, yeux espacés, lèvres supérieures épaisses.

Du point de vue hématologique, anémie importante avec un taux de réticulocytes situé autour de 0,8 %. Dans le sang périphérique, environ 1 % de normoblastes.

Par ailleurs les plaquettes, les granulocytes, les lymphocytes ont toujours été normaux.

Pas de splénomégalie, sauf dans certains cas après plusieurs transfusions. On a observé une augmentation du volume du foie. L'un des enfants a présenté un teint bronzé, ceci dû au phénomène d'hémossidérose.

Toutes les thérapeutiques furent essayées en vain, notamment la thérapeutique endocrinienne (thyroxine, insuline, etc...) car, du fait de la similitude des faciès, l'auteur avait pensé à la possibilité de l'intervention de facteurs endocriniens.

On pratiqua également des injections de plasma d'un adulte atteint d'anémie pernicieuse traité aux extraits de foie, et dont le sang renfermait un taux très élevé de réticulocytes. Tout ceci ne donna aucun résultat. Cependant, la croissance de ces enfants se poursuivait normalement.

En ce qui concerne la dénomination qu'il convient d'attribuer à ce type d'anémie, CATHIE fait remarquer que celle d' « anémie hypoplastique congénitale » adoptée par les auteurs américains est peu satisfaisante.

En effet, si les manifestations précoces de la maladie ainsi que la pauvreté de la moelle en élément de la lignée érythrocytaire peuvent permettre cette appellation en ce qui concerne les cas étudiés par ces auteurs, il n'en est pas absolument de même pour les propres malades de CATHIE.

Tout d'abord il n'est pas impossible d'imaginer que ces enfants aient eu une formule sanguine normale à leur naissance et que la maladie se soit constituée au cours des premières semaines de la vie. D'autre part, en ce qui concerne le trouble de l'érythropoïèse, il porte avant tout sur l'absence de production de réticulocytes alors que la moelle est relativement riche en érythroblastes.

Aussi CATHIE propose d'appeler ces anémies « arégénératives » plutôt qu'« hypoplastiques », ce dernier terme suggérant automatiquement l'idée d'une déficience médullaire.

XIV. — PALMEN ET VAHLQUIST (Stockholm, 1950)

Il s'agit de 4 cas d'anémie observés pendant plusieurs années et ayant montré tôt ou tard une tendance à la stabilisation.

OBSERVATION 17

♂ Né le 17 avril 1940; vu la dernière fois à l'âge de 10 ans. Pas d'antécédents familiaux. Poids de naissance : 3.980 g. La mère déclare que

l'enfant était pâle depuis la naissance. Premier examen de sang à 11 mois : Hb. : 45 %. La thérapeutique martiale resta sans effet, on dut pratiquer une première transfusion en mai 1942, une seconde en juillet 1944; mais ensuite, une transfusion chaque mois (70 transfusions en tout). Tous les autres traitements : fer, foie, acide folique, vitamines, etc... restèrent sans effet.

Développement somatique et psychique normaux. Elargissement des diamètres du cœur, souffle systolique. Pouls : 80; T.A. : 110/65; E.C.G. normal; foie palpable (2 travers de doigts), ce fait étant probablement en relation avec l'hémochromatose. Rate palpable mais ne débordant pas.

Examens pratiqués en octobre 1948 :

Hb. : 32 %; diamètre moyen des G.R. : 7 microns.

Réticulocytes : 0,2 %; Leucocytes : 1.600 (Polynucléaires : 52; Lymphocytes : 42; Monocytes : 4; Myélocytes : 2).

Temps de saignement : 2' 30"; Temps de coagulation : 6' 30".

Myélogramme : Frottis pauvre en cellules. Rares normoblastes avec des granulations basophiles; augmentation des éléments lymphocytaires; diminution des mégacaryocytes et surtout des érythroblastes (2 %).

OBSERVATION 18

♀ J.T. née le 10 juin 1942. A été vue la dernière fois à l'âge de 7 ans 1/2. Une sœur âgée de 4 ans a présenté un retard de la parole. L'examen sanguin des parents a été normal. L'enfant est née à terme (poids de naissance : 3.580 g.). Nourrie au sein jusqu'à 4 mois; alimentation mixte ensuite. Durant les premières années de la vie, infections catarrhales. Anémie modérée à 3 mois : G.R. : 3.000.000 avec Hb. = 56 %.

Après un mois de traitement martial l'Hb. s'élève au taux de 80 % et les G.R. à 3.600.000. Ces chiffres conservèrent cette valeur durant plusieurs mois pour diminuer ensuite. Ils tombèrent respectivement à 20 % et 1.200.000. Le taux des réticulocytes n'a jamais été supérieur à 0,1 %. En ce qui concerne les leucocytes, ils restèrent normaux durant longtemps, puis on observa une leucopénie (jusqu'à 1.400).

Les myélogrammes montrèrent une réduction de l'érythropoïèse tandis que le reste des éléments médullaires ne présentait que de faibles altérations. Taux des érythroblastes : 6,2 %. Du point de vue clinique l'enfant présentait un retard de développement somatique et psychique. D'autre part, des malformations cardiaques congénitales : foie juste palpable, rate non perçue.

Les thérapeutiques classiques (foie, fer, cuivre, arsenic, acide folique, cobalt) furent essayées sans résultat; seules les transfusions sanguines amenèrent une amélioration (l'enfant en a reçu 12 de 1 an à 2 ans, puis seulement 4 par la suite, dont une exsanguino-transfusion en janvier).

Le myélogramme de février 1948 montre une moelle relativement pauvre. La leucopoïèse est normale, mais l'érythropoïèse est représentée par de rares érythroblastes (surtout des formes jeunes). Présence de mégacaryocytes et de cellules réticulaires. Les érythrocytes mûrs présentent une anisocytose marquée et une légère poikilocytose.

On trouve 6 % de G. R. nucléés.

OBSERVATION 19

♀ G. W., née le 29 mars 1938. Poids de naissance : 2.630 g.

Il s'agit d'une enfant unique. Est pâle depuis la naissance. Au cours des premiers mois de la vie, prise de poids très lente et infections répétées. A 2 mois 1/2, Hb. = 67 %. A 6 mois, anémie sévère avec Hb = 36 %. Rate palpable. Le traitement au fer et les injections de sang par voie intra-musculaire restent sans effet.

Splénectomie pratiquée à l'âge de 1 an 1/2 : rate de 35 g. montrant une réaction lymphocytaire et réticulo-endothéliale modérée avec fibrose de la pulpe et hémosidérose.

L'anémie a été nettement macrocytaire à partir de la 2^e année; les réticulocytes ont rarement dépassé 0,2 %.

Leucocytes normaux au début, mais plus tard leucopénie aux environs de 3.000 avec proportion normale des différents éléments. Depuis la splénectomie les plaquettes ont été assez élevées, entre 290.000 et 560.000.

Résistance totale au fer, aux extraits de foie et à l'acide folique, l'effet de cette thérapeutique se traduisant par une simple augmentation modérée des réticulocytes. Foie normal. Développement psychique et somatique normal.

Myélogramme d'avril 1948 : « Moelle moyennement riche montrant une diminution relative de la leucopoïèse avec des éléments en proportions normales; diminution des cellules érythropoïétiques, cependant sans trouble de la maturation (4 % d'érythroblastes; G.R. nucléés 4,2 %). Certains normoblastes présentent des granulations basophiles.

Mégacaryocytes et cellules réticulaires normales.

OBSERVATION 20

♀ Née en 1927; vue la dernière fois à l'âge de 21 ans. Parents et deux autres enfants en bonne santé. Poids de naissance : 2.800 g. Pâleur notée à l'âge de 1 an. Hospitalisée en 1938 : Pâleur extrême, dénutrition.

Hb. : 21 %; G.R. : 700.000.

Une transfusion sanguine est pratiquée; d'autres suivirent et, à la 4^e (nov. 1940) se produisit une réaction transfusionnelle due à une iso-immunisation anti-Rh (la malade est B Rh—). Après la puberté survint une amélioration et même une stabilisation et, au cours de ces dernières années, le taux d'Hb. se situait entre 40 et 50 % sans aucune transfusion.

Les règles sont normales depuis l'âge de 14 ans.

Le foie et la rate n'ont jamais été perçus.

Développement somatique et psychique normal.

Examens pratiqués en janvier 1949 :

Les G.R. présentent une légère anisocytose.

Réticulocytes : 1,5 %.

Leucocytes : 3.200 (Poly. neutro : 81; Lymphocytes : 18; Mono : 1).

Plaquettes : 132.000.

Urines : urobiline et urobilinogène négatifs.

Fèces : Weber négatif.

Myélogramme : moelle assez pauvre dans son ensemble.

Les érythroblastes sont peu nombreux, mais on ne note pas d'altération morphologique. La leucopoïèse semble normale et il n'y a pas d'augmentation des éléments lymphocytaires. Mégacaryocytes et cellules réticulaires normaux. Globules rouges nucléés : 5 %.

XV. — Professeur MARCEL LELONG ET Docteur R. JOSEPEHS
(Paris 1951)

OBSERVATION 21

♂ Pas d'antécédents familiaux. Poids normal à la naissance. Nourri au sein pendant un mois. Pas d'ictère, ni de pâleur dans les premiers jours de la vie. La pâleur a été remarquée pour la première fois au 5^e mois, mais les parents ne s'en sont pas inquiétés car la croissance était normale.

L'enfant parvient ainsi jusqu'à l'âge de 2 ans et 2 mois, sans aucun traitement et sans autre trouble apparent. A cette date, la pâleur est extrême et le premier hémogramme montre une anémie à 1.000.000. Depuis, l'anémie a résisté à tous les traitements; seules les transfusions sanguines ont pu élever le chiffre des hématies au-dessus de cette valeur.

Les téguments sont d'une pâleur intense, cireuse; les muqueuses ne sont que très faiblement colorées.

Tachycardie entre 120 et 140; souffle systolique précordial sans irradiation axillaire, également perçu à l'auscultation des vaisseaux carotidiens et des globes oculaires. Radiologiquement le cœur est augmenté de volume et étalé transversalement. La langue est le siège d'une glossite marginée sans caractères huntériens; appétit conservé; pas de troubles digestifs. Système nerveux normal. Radiographie du squelette normale sans retard des points d'ossification.

Malgré l'intensité et la persistance de l'anémie, la croissance demeure satisfaisante. Le développement psychique, l'activité, la gaieté et l'ensemble du comportement sont entièrement normaux. La résistance aux infections ne paraît pas diminuée.

— Le chiffre des globules rouges s'inscrit entre 850.000 et 1.500.000, suivant la date de la précédente transfusion.

— Le taux de l'hémoglobine varie entre 20 et 50 %.

— Hématocrite : 15 à 24 %. Le volume globulaire moyen est augmenté entre 150 et 160 microns/cubes. Toutefois cette anémie macrocytaire est sensiblement normochrome.

— Leucocytes : leur chiffre est abaissé à 2.000 à 5.000 par mm³.

— Le taux des granulocytes varie entre 30 et 50 % avec éosinophilie de 2 à 20 %. Pas de formes anormales dans la série blanche.

— Plaquettes 90 à 100.000. Temps de coagulation et temps de saignement normaux.

Myélogramme :

Myéloblastes	1	} 49 %
Promyélocytes	7	
Myélocytes neutro	13,5	
Métamyélocytes neutro	8,5	
Polynucléaires neutro	16	
Myélocytes éosino	1,5	} 10 %
Métamyélocytes éosino	0,5	
Polynucléaires éosino	2	
Lymphocytes	7	} 32 %
Monocytes et histiocytes	3	
Pronormoblastes	8	
Normoblastes baso	25	} 17 %
— polychromato	3	
— acidophiles	3	
Noyaux de type normoblastique	17 %	

La moelle n'est pas aplasique, mais au contraire riche dans son ensemble.

Les formes jeunes, pronormoblastes et normoblastes basophiles constituent 87 % des normoblastes. Cette proportion élevée contraste avec la rareté des normoblastes plus évolués, normoblastes polychromatophiles et acidophiles. Cet arrêt de la maturation s'accompagne, en outre, d'altérations morphologiques très particulières. Elles sont très discrètes au stade pronormoblastique. Toutefois, la plupart des pronormoblastes se caractérisent par l'extrême finesse de leur réseau chromatinien, qui reste du type hémocytoblastique tandis que le cytoplasme a déjà la basophilie franche du pronormoblaste. Surtout, la plupart des normoblastes basophiles sont le siège d'anomalies chromatinienues et cytoplasmiques évidentes. La chromatine n'a pas la disposition en mottes compactes à contours réguliers, polyédriques, qui caractérise le normoblaste basophile. Donc pronormoblastes et normoblastes basophiles nombreux et altérés, contrastant avec des normoblastes polychromatophiles et acidophiles normaux mais très inférieurs en nombre. Il s'agit d'un véritable hiatus de la série érythrocytaire, témoignant d'un arrêt de la maturation au stade du normoblaste basophile.

Cette anémie résiste à tous les traitements : elle ne cède qu'aux transfusions et seulement momentanément.

— La splénectomie effectuée dans l'hypothèse d'une inhibition médullaire d'origine splénique ne donna pas de résultats.

Les transfusions n'ont qu'une action purement substitutive et ne sont suivies d'aucune poussée réticulocytaire. D'autre part leur action n'est que passagère. Le chiffre des globules rouges, élevé aux environs de 2.000.000 par une transfusion retombe à 1.000.000 ou 1.500.000 au bout de 4 à 5 semaines. L'enfant a eu 60 transfusions en 2 ans (6 litres de sang au total).

Cette thérapeutique n'a pas été sans inconvénients :

Au bout d'un certain temps, le foie augmente de volume et ses variations sont subordonnées aux transfusions. L'existence d'une sidérose hépatique a été montrée par une biopsie qui mit en évidence des pigments ferriques intracellulaires.

En outre, 2 ans après le début des transfusions, s'est développée une pigmentation cutanée, sous la forme de placards irréguliers, de coloration bronzée, occupant principalement les parois latérales du tronc et la région cervicale.

En résumé, anémie à début très précoce, dès les premiers mois de la vie, survenue en dehors de toute cause connue et qui résiste à tous les traitements. Contrastant avec l'érythropénie périphérique, la moelle est riche en normoblastes.

Dans la moelle on constate un véritable hiatus dans la série érythrocytaire : plus de 80 % des érythroblastes sont des cellules jeunes, basophiles, tandis que les normoblastes plus évolués, polychromatophiles et acidophiles, sont très peu nombreux.

XVI. — Professeur JEAN BERNARD (Paris 1951)

OBSERVATION 22

♀ Née à terme (3 kg. 750) après un accouchement normal.

Teint normal sans ictère ni pâleur. A l'âge de 7 mois on découvre une pâleur anormale. 820.000 G.R.

Absence complète de réticulocytes tant dans le sang que dans la moelle. Dans cette dernière pourtant, les différentes formes normoblastiques sont d'aspect normal et en proportions équilibrées, notamment en ce qui concerne les normoblastes acidophiles, stade auquel s'est arrêtée la maturation des érythrocytes. Cette jeune malade a présenté simultanément un arrêt de la croissance pondérale. L'évolution s'est prolongée pendant 17 mois grâce à 107 transfusions sanguines, puis, celles-ci ayant été abandonnées, s'est terminée par la mort.

OBSERVATION 23

♂ Agé de 2 mois 1/2; 5^e enfant de parents polonais.

La mère n'a jamais eu de F.C. Sérologie négative ainsi que chez le père. Né à terme avec un poids de 3.000 g., après une grossesse normale, mais aurait été jaune pendant quelques heures le 2^e ou le 3^e jour de sa vie. Développement normal. Pâleur remarquée à l'âge de 2 mois. Léger œdème des paupières et des chevilles; hydrocèle gauche.

Hémogramme : G.R. : 1.300.000; pas de réticulocytes. Mais, par ailleurs, relative intégrité des autres éléments : leucocytose modérée, thrombocytes normaux. Pas d'anomalie des cellules réticulaires.

L'étude de la moelle montre un arrêt de la maturation normoblastique après le stade de normoblaste polychromatophile.

Absence totale de normoblastes acidophiles.

Pas d'hémorragie ni signes d'hémolyse.

La croissance pondérale resta satisfaisante grâce aux transfusions répétées. Mais par suite de l'incompréhension des parents, celles-ci sont abandonnées et l'enfant succombe à l'âge de 7 mois.

OBSERVATION 24

♀ Née à terme en 1938 après une grossesse normale : 3.200 g. Nourrie au sein. A 6 mois, la pâleur, pour la première fois, retient l'attention des parents. Le foie, la rate, les ganglions sont normaux. Pas de troubles digestifs.

Les examens hématologiques montrent alors :

- une anémie très grave : 1.100.000 G.R.;
- une disparition des réticulocytes;
- l'absence de toute autre anomalie sanguine, en particulier thrombocytes normaux; il n'y a pas eu d'hémorragie, pas de signes de destruction globulaire.

Une série de transfusions sanguines est entreprise; le nombre des érythrocytes augmente alors jusqu'à 4.000.000, mais le taux des réticulocytes reste toujours extrêmement faible.

Les transfusions sont ensuite poursuivies pendant 10 ans à intervalles plus ou moins rapprochés, suivant l'état de la malade; la dernière année, en 1948, 4 transfusions seulement furent suffisantes pour maintenir un équilibre satisfaisant. Depuis 1949, aucune transfusion n'a été pratiquée et le nombre des érythrocytes se maintient entre 3.500.000 et 4.000.000. Pendant cette longue période d'évolution, le développement de l'enfant a été presque normal tant du point de vue somatique que psychique.

OBSERVATION 25

♂ Né à terme dans de bonnes conditions. Début de l'affection à l'âge de 6 mois par une pâleur progressive. Celle-ci persiste, mais ce n'est qu'à l'âge de 16 mois qu'est pratiquée la première numération globulaire : 970.000 G. R.

Un traitement aux extraits hépatiques entraîne une légère amélioration mais très passagère.

L'enfant entre dans le Service des Enfants-Malades quelques mois plus tard, en mars 1951.

Le poids et la taille sont normaux, mais la pâleur est intense.

Foie et rate normaux.

A l'auscultation cardiaque, on entend un souffle systolique.

La numération montre : G.R. 1.420.000. Valeur globulaire : 0,98. Réticulocytes : 1 ‰.

Le myélogramme montre de rares érythroblastes (0,6 ‰), ceux-ci sont morphologiquement normaux. Ce trouble quantitatif porte électivement sur les éléments formateurs d'érythrocytes. On entreprend alors un traitement par des transfusions sanguines, sous l'influence duquel les hématies passent de 1.420.000 à 4.550.000.

Depuis, grâce aux transfusions, ce taux se maintient aux environs de 3.000.000 et l'état général de l'enfant reste satisfaisant.

XVII. — MARTONI ET PALESI (1952)

OBSERVATION 26

♀ Vue à l'âge de 22 mois. Née à terme, accouchement eutocique. Parents sains, de même que les collatéraux. Poids de naissance : 2.700 g. Allaitement maternel exclusif jusqu'à 3 mois, mixte ensuite. Accroissement pondéral normal; début de dentition à 9 mois. Premières paroles à 12 mois. Premiers pas à 14 mois. Appétit capricieux. Autant que s'en souviennent la mère, l'enfant a toujours été pâle. A l'âge de 17 mois, stomatite suivie de muguet. Ensuite l'état général sera mauvais et ira en s'aggravant progressivement; l'anorexie s'accroît et l'asthénie atteindra un tel degré que l'enfant ne pourra bientôt plus marcher. Examen à l'entrée : taille : 81 cm. Poids : 11 kg. 200.

Enfant de constitution normale, peau et muqueuses extrêmement pâles; micropolyadénopathie diffuse.

Pouls : 120. T.A. : 105/55.

Cœur hypertrophié; souffle systolique précordial sans irradiation axillaire.

Foie débordant d'un travers de doigt. Rate non perçue.

Psychisme normal.

G.R. : 1.300.000. Hb. : 25 %.

Leucocytes : 7.000 (polynucl. neutro : 28 %; éosino. : 1 %; lympho : 70 %; monocytes : 1 %).

Réticulocytes : 0,5 %. Plaquettes : 407.800.

Examen érythrocytométrique : diamètre moyen 8,03 μ . Volume globulaire moyen : 84 μ^3 . Hématocrite : 11 %.

Myélogrammes :

Myéloblastes	0,4
Promyélocytes neutro	2
Myélocytes neutro	14,4
Myélocytes éosino	2,4
Métamyélocytes neutro	14,8
Métamyélocytes éosino	4
Granulocytes neutro	17,2

Total des éléments de la série leucoblastique :	55,2
Lymphocytes	41,6
Cellules R. E.	0,4
Proérythroblastes	0,4
Erythroblastes basophiles	1,2
Erythroblastes polychromatophiles	4,8

Quotient leuco/érythro = 6.

Indice de maturation de la série érythroblastique : 0,33.

Indice de maturation de la série leucoblastique : 0,06.

Résistance globulaire : R.1 : 0,32; R.2 : 0,38; R.3 : 0,48.

Van Den Bergh direct négatif; indirect légèrement positif.

Bilirubinémie : 0,20 %.

Test de Coombs négatif. Agglutination des hématies avec sérum anti-Rh: négative.

E.C.G. normal.

Les examens pratiqués chez les parents n'ont rien montré de particulier. Pendant les 5 mois que l'enfant est restée en observation, les modifications observées ont toujours porté sur les éléments de la série rouge. A part une diminution notable du nombre des érythrocytes et une absence à peu près totale des réticulocytes, on n'a observé aucune altération concernant les autres éléments figurés du sang (granulocytes; lymphocytes, plaquettes).

On n'a pu réussir à mettre en évidence aucun facteur permettant d'expliquer la destruction des globules rouges.

Le chiffre des leucocytes a présenté des variations comprises dans les limites physiologiques correspondant à l'âge de l'enfant. En relation avec deux processus morbides intercurrents, la réponse leucocytaire a été normale.

Les plaquettes ont présenté des valeurs toujours élevées variant de 300 à 500.000.

La bilirubinémie a oscillé dans les limites physiologiques (0,20 à 0,30 mg. %).

Dans la moelle osseuse (à part les examens effectués pendant la période du traitement cortisonique) on a toujours observé une hypoplasie plus ou moins marquée limitée exclusivement à la série érythroblastique avec absence à peu près totale des érythroblastes orthochromatiques et avec un indice de maturation assez élevé. En outre, altérations morphologiques des pro-érythroblastes : noyaux assez semblables à celui de l'hémocyto-blaste. L'érythroblaste basophile se distingue du proérythroblaste exclusivement par l'absence des nucléoles, basophilie intense du protoplasme et fine disposition de la chromatine nucléaire.

La moelle est entièrement normale par ailleurs.

On n'a pu mettre en évidence aucune cause quelconque permettant d'expliquer cette anémie : en particulier pas de signes d'hémolyse; réaction de Weber négative. L'état psycho-somatique a toujours été très normal.

Les auteurs ont essayé de nombreuses thérapeutiques : les transfusions de sang frais ont été sans effet sur les réticulocytes. Les seules modifications observées ont été consécutives à l'administration de cortisone et d'extraits placentaires (« histoplac »). Effet absolument nul des thérapeutiques anti-anémiques classiques : acide folique, vitamine B 12; fer, cobalt, etc... et des hormones hypophysaires (A.C.T.H., antéhypophyse et post-hypophyse).

La cortisone a été administrée en deux périodes, la première fois à 75 puis 50 mg. L'effet obtenu a été net : augmentation sensible des globules rouges et des réticulocytes qui ont atteint à la fin du traitement les taux respectifs de 1.800.000 et 18 ‰ (contre 1.300.000 et 0,5 ‰).

Dans la moelle osseuse, amélioration de la maturation des éléments de la série rouge (érythroblastes 20,6 contre 6,4).

Cependant dès que fut suspendu le traitement se produisit une chute des globules rouges et des réticulocytes avec une nouvelle hypoplasie médullaire, toujours limitée à la série rouge, et celle-ci paraissant même plus accentuée qu'avant le début du traitement.

La deuxième fois, la cortisone a été administrée à une dose plus faible (25 à 30 mg. un jour sur deux) : le résultat a été moins marqué mais,

à la suspension du médicament, on n'a pas observé de chute immédiate des globules rouges.

Par ailleurs, les extraits de tissus placentaire ont donné des résultats prometteurs : le chiffre des globules rouges qui, depuis plus d'un mois s'était stabilisé autour de 1.000.000 (si bien que l'on devait faire une transfusion par semaine), augmenta rapidement jusqu'à atteindre la valeur de 1.800.000. Parallèlement, on observa une augmentation des réticulocytes et la moelle manifesta une certaine reprise fonctionnelle, mettant par contre en évidence le caractère atypique des éléments moins évolués et conservant toujours un indice de maturation érythroblastique élevé.

XVIII. — KASS ET SUNDAL (Clinique pédiatrique de l'Hôpital de Bergen — 1953)

OBSERVATION 27

♀ E.K.N. Née le 29 juillet 1948. Unique enfant de parents en bonne santé. Pas d'anémie dans les antécédents. Grossesse normale. Accouchement une semaine après le terme. Forceps. Poids de naissance : 5.250 g.

A toujours été pâle. A 2 mois diarrhée durant quelques jours. Traitée à l'« Entero-Vioform » (en a eu 3 ou 4 tablettes en tout). A ensuite été en bonne santé jusqu'à la semaine précédant son hospitalisation. Celle-ci, le 4 novembre 1948 à l'âge de 3 mois. Enfant extrêmement pâle. Pas de température. Pas d'hémorragies. Pas d'adénopathies. Foie hypertrophié (3 travers de doigt). Rate juste palpable.

Hb. : 24 % ; G.R. : 960.000 ; G.B. : 3.600. (P.N.12 ; Lympho 87 ; Mono 1).

Quelques heures après son admission, elle reçoit une transfusion, quelques jours plus tard une deuxième transfusion avec administration de fer et d'extraits de foie.

Ceci entraîne une ascension des réticulocytes à 3,7 % avec rémission de l'anémie.

L'examen des éléments blancs montre encore une sévère granulocytopénie avec 92 à 98 % de cellules mononucléées composées surtout de lymphocytes.

Myélogramme du 8 novembre 1948 : moelle pauvre en normoblastes ; rares éléments de la lignée myélocytaire ; nombreux lymphocytes et nombreuses cellules réticulaires.

Deuxième myélogramme (13 déc. 1948) : Rares éléments des lignées érythroblastique et myélocytaire ; nombreux lymphocytes (plus de 50 %) et cellules réticulaires.

Durant les 6 mois suivants il n'y a eu aucune manifestation d'anémie, mais la granulocytopénie persista.

— Nouvelle hospitalisation à l'âge de 11 mois pour rhinopharyngite avec fièvre. Le foie et la rate sont hypertrophiés comme précédemment.

Réticulocytes : 0,5 à 0,8 %. Les plaquettes sont toujours normales.

Le mois suivant on doit refaire une transfusion, car l'anémie devient très accentuée.

Il y a toujours granulocytopenie dans le sang périphérique. La moelle est pauvre avec relative abondance des lymphocytes et rareté des réticulocytes. Cependant ces derniers montèrent ensuite au taux de 1,7 %.

— A 16 mois, réadmission pour une laryngite striduleuse. Anémie modérée, normochrome. Hb. : 70 %. Réticulocytes : 0,3 à 1,2 %. Erythro-poïèse toujours très abaissée.

— A 20 mois nouvelle hospitalisation.

Hb. : 26 %; G.R. : 1.620.000. Leucocytes : 3.400 avec 92 % de lymphocytes. Enfant pâle, mais à peine asthénique. Foie débordant de 5 cm., rate de 3 à 4 cm. On pratique une transfusion et l'on administre simultanément des extraits de foie et du fer.

L'enfant part avec Hb. 68 %; G.R. 3.200.000.

Quatre semaines plus tard, la malade entre à nouveau à cause de l'accentuation des signes d'anémie : pâleur extrême, anorexie. La rate avait diminué de volume; par ailleurs rien de nouveau du point de vue clinique et hématologique. La réticulocytopenie était même plus marquée (0 à 0,1 %). On essaya la vitamine B12 sans résultat. Une transfusion devint alors nécessaire chaque mois.

L'examen montre toujours un enfant pâle, corpulent mais flasque. Développement psychique normal pour son âge. Pas de fièvre. Aucun syndrome hémorragique. Mais pyodermites de la région fessière. Foie et rate de volume modérément augmentés.

Hb. : 62 %. G.R. : 3.420.000 (2 jours seulement après une transfusion). Leucocytes : 3.800 avec 8 % de granulocytes. Réticulocytes : 0,3 %.

Ensuite on espère un peu les transfusions (toutes les 4 à 6 semaines) durant un 1 an 1/2.

Tous les examens de laboratoire pratiqués furent normaux, notamment résistance globulaire, tests hépatiques, ictérus index, fer sérique, etc., etc...

Tous les examens de la moelle qui furent pratiqués montrèrent :

Normoblastes toujours très abaissés.

On a l'impression d'une inhibition générale du processus de maturation.

On a constamment trouvé une abondance de lymphocytes.

Pendant tout le temps de l'observation, l'enfant continue à se développer normalement du point de vue physique et mental. Etait agitée et avait mauvais appétit uniquement lorsque commençait à se faire sentir la nécessité d'une nouvelle transfusion.

Le traitement avait consisté, depuis l'âge de 1 an, en transfusions pratiquées à intervalles réguliers de 4 à 6 semaines. Malgré cela le taux des réticulocytes est toujours resté très bas.

— Le 10 novembre 1951 on entreprend un traitement à l'A.C.T.H.

Après la transfusion du 16 novembre 1951, on avait : Hb. : 86 %; G.R. : 4.250.000.

Neuf jours après le début du traitement, on observe une augmentation des réticulocytes à 3,4 %. Ce taux persiste 3 semaines après un traitement discontinu à 1,3-2,2 % et les éléments du sang gardaient la même valeur que celle enregistrée 5 semaines auparavant (Hb. : 90 %; G.R. : 4.160.000).

— Sept semaines après l'arrêt du traitement, anémie modérée à : Hb. : 71 % ; G.R. : 3.190.000, mais réticulocytes 0,4-0,6, c'est-à-dire taux voisin de celui antérieur au traitement à l'A.C.T.H.

— Second traitement à l'A.C.T.H. du 6 février au 28 février 1952 : La réponse est semblable à la précédente avec augmentation marquée des réticulocytes (6,4 %) le 9^e jour du traitement. Cette amélioration persistera les semaines suivantes et la malade présente une augmentation spontanée du chiffre des hématies à 4.020.000 avec Hb. : 93 % (contre 74 % et 4.430.000 le 2 février 1952). Ce n'est que 2 mois après ce deuxième traitement que les chiffres retombèrent à ces valeurs. On put ainsi espacer les transfusions de 15 semaines.

XIX. — FISHER ET ALLEN (Belfast, mai 1953)

OBSERVATION 28

♀ Carol McC., née le 24 décembre 1949 à terme, mais avec un poids de 2.000 g. C'est la 12^e enfant d'une famille où il y eut 6 F.C. au 6^e mois, et un enfant mort-né à terme. Le 2^e enfant mourut à l'âge de 5 mois de convulsions et le 3^e enfant à 10 semaines d'une méningite; le 4^e et le 10^e sont vivants, en bonne santé. Allaitement artificiel.

Pâleur notée à 3 mois pour la première fois. Traitement au fer par la bouche sans résultats.

A 7 mois, pâleur intense; souffle cardiaque anémique et rate palpable. Une transfusion fut pratiquée. A 14 mois, 2^e transfusion et examen hématologique complet le 10 mai 1951 :

Hb. : 52 % ; G.R. : 2.580.000; Plaquettes : 220.000.

Leucocytes : 7.450. Réticulocytes : moins de 0,25 %.

Temps de saignement : 1'30". Temps de coagulation : 2'.

Résistance globulaire normale. Test de Coombs négatif.

Groupe sanguin : 0 (IV) Rh négatif; B.W. négatif.

Bilirubinémie : 0,2 mg. ‰.

Acidité gastrique normale.

Le myélogramme montre que la série granulocytaire est normale, mais aplasie marquée de la série érythrocytaire.

Morphologiquement l'enfant est normal et possède des traits semblables à ceux décrits par CATHIE : cheveux blonds, nez camus, lèvres supérieures épaisses, yeux très espacés l'un de l'autre et expression intelligente du regard.

La rate fut palpée seulement après une transfusion, mais le foie débordait de 4 cm le rebord costal. Souffle cardiaque anémique.

Le 4 août 1952 : Hb. 71 % ; G.R. : 2.990.000; Leucocytes : 5.400; Plaquettes : 173.000; Réticulocytes : < 0,2 %.

Myélogrammes	4.8.52	12.12.52
Myéloblastes	0,5	1
Promyélocytes	4,5	4
Myélocytes	10	15

Métamyélocytes	10	20
Polynucléaires neutrophiles	21	12
Polynucléaires éosinophiles	2,5	0,5
Polynucléaires basophiles	—	0,5
Mégacaryocytes	1	0,5
Lymphocytes	39	11
Plasmocytes	—	1
Monocytes	0,5	2
Cell. indifférenciées	1,5	—
Proérythroblastes	7	1,5
Normoblastes A.	—	4,5
— B.	2	23
— C.	—	3
Cell. en mitose	0,5	0,5
Quotient granulocytes/erythrocytes	2,8	1,25

L'A.C.T.H. fut injecté pendant les 14 jours suivants à la dose de 10 mg. toutes les 6 heures, entraînant une poussée réticulocytaire modérée, tandis que l'Hb diminuait seulement de 15 % pendant les 7 semaines suivantes.

Le 29 septembre, nouvelle transfusion (concentré de globules rouges). Le taux d'Hb. remonte alors à 96 % pour retomber à 87 % le 11 octobre; c'est alors que l'on entreprend une cure de cortisone (25 mg./12 heures). Il s'en suivit une réaction réticulocytaire, une augmentation du taux de l'hémoglobine et une diminution marquée des éosinophiles.

Le 8 décembre, alors que la courbe de l'hémoglobine atteignait 113 %, la dose de cortisone fut réduite à 25 mg. par jour, mais 3 jours plus tard l'enfant présenta de violentes douleurs abdominales avec vomissements et constipation. Une laparotomie fut pratiquée : il s'agissait d'une invagination intestinale.

Le 16 décembre : Hb. : 103 % et la moelle montre une lignée érythrocytaire normale, ceci contrastant avec l'examen d'août 1952 qui montrait une hypoplasie.

Le 5 janvier 1953, l'Hb. tombe à 81 %, la cortisone est alors reprise à la dose de 12,5 mg. par jour, associée à 1 g. de chlorhydrate de potassium; une semaine plus tard : Hb : 97 % et réticulocytes 3 %. Aussi la dose de cortisone fut encore diminuée : 12,5 mg. tous les 2 jours. Cette thérapeutique est poursuivie ainsi depuis lors (c'est-à-dire depuis près d'un an) : l'Hb. se maintient à un taux supérieur à 80 % (et est même montée à 93 %). L'enfant reste en bonne santé et mène une activité normale.

Il est important de souligner que ces résultats ont été obtenus sans le concours d'aucune autre thérapeutique. A noter que la couleur des cheveux de l'enfant est passée du blond au brun.

XX. — VERGER ET LEGER (Bordeaux 1953)

OBSERVATION 29

♀ G. Evelyne, née à terme en février 1951, n'a présenté aucun accident post-natal immédiat. C'est la première née de parents bien portants. De

bonne heure, vers la 3^e semaine, on remarque une pâleur des téguments qui s'accusa rapidement; pâleur isolée, sans ictère ni aucun autre signe d'accompagnement. Une première numération globulaire montre d'emblée une anémie profonde : 1.200.000 G.R.

Par la suite, aucun diagnostic étiologique n'étant porté, l'enfant n'est soumise qu'à des thérapeutiques peu adaptées et d'ailleurs très intermittentes (hépatothérapie, préparations ferriques...).

L'anémie semble d'abord s'améliorer (en août 2.500.000 G.R.), puis le chiffre des G.R. tombe à nouveau pour se maintenir depuis lors autour de 2.000.000 avec de faibles variations en l'absence de toute transfusion. L'enfant est soumise pour la première fois à un examen sérieux le 7 mai 1952; elle est alors âgée de 15 mois : elle frappe d'emblée par son extrême pâleur et son retard pondéral (8 kg. 500), d'ailleurs modéré, avec une taille plutôt élevée (80 cm.) elle est gaie et très active, d'appétit régulier, et cet entrain contraste remarquablement avec la teinte cireuse des téguments.

L'examen clinique est par ailleurs négatif; il n'y a ni splénomégalie, ni adénomégatie, ni purpura, ni subictère.

Les examens hématologiques donnent le résultat suivant : G.R. . 1.640.000; Hb. : 34 %; Valeur globulaire : 1.

Leucocytes : 21.000 (neutrophiles : 53; éosinophiles : 7; métamyélocytes : 2; myélocytes : 2; lymphocytes : 33 et monocytes : 3). Pas d'hématies nucléées; pas d'anisocytose; très rares réticulocytes (1 ou 2 ‰); globulins normaux.

Myélogramme :

Hémohistioblastes	2
Hémocyto blasts	1
Myéloblastes	1
Myélocytes	15
Métamyélocytes	32
Polynucléaires neutrophiles	20
— éosinophiles	8
Erythroblastes basophiles	6
— polychromatophiles	4
— orthochromatiques	2
Lymphocytes	8
Plasmocytes	1

Les érythroblastes sont peu nombreux (rapport $\frac{\text{granulocytes}}{\text{érythroblastes}} = 6,3$)

et de morphologie normale; toutes leurs variétés sont représentées sur le myélogramme, mais on est frappé de la forte proportion relative des formes jeunes et du petit nombre des formes mûres acidophiles.

Il faut noter par ailleurs la négativité de l'examen parasitologique des selles de l'enfant ainsi que des réactions sérologiques spécifiques chez les parents, l'absence enfin d'iso-immunisation anti-Rh chez la mère (Rh —).

Cette enfant reçoit des transfusions sanguines régulièrement.

XXI. — C. GASSER (Zürich 1953)

OBSERVATION 30

♀ Z. Ruth, née le 10 mai 1949. Troisième enfant de parents en bonne santé. Née prématurément avec un poids de 2.500 g. Aucun signe de maladie hémolytique néo-natale.

Développement normal au cours des 10 premiers mois. Fait ensuite une rougeole sans complications. Mais depuis, l'enfant était pâle et asthénique. Elle ne reçut aucun médicament.

À l'âge de 14 mois, l'enfant est hospitalisée; le développement psychosomatique est normal pour son âge. On note un aspect mongoloïde du faciès, mais aucune autre malformation. Décoloration de la peau et des muqueuses; polypnée et tachycardie; pas d'adénopathies; bord inférieur de la rate à peine palpable; pas d'hépatomégalie; pas de signes de diathèse hémorragique.

Du point de vue sanguin :

Anémie normochrome avec les chiffres suivants :

Hb. : 25 %. G.R. : 1.300.000. Hématocrite : 11 %.

Volume moyen des érythrocytes : $84 \mu^3$. Réticulocytes : 1 %.

Pas d'abaissement des granulocytes. Plaquettes : 160.000.

Temps de saignement et de coagulation normaux.

Myélogramme :

Au début on trouve 5 % d'érythroblastes; légère augmentation des cellules réticulaires; richesse en éléments lymphoïdes. Pas d'anomalies morphologiques, pas de troubles de la maturation.

Autres examens pratiqués :

— Bilirubinémie sensiblement normale (0,8 mg. %).

— Fer sérique augmenté (220 gammas %).

Protéines plasmatiques : 6 g. 75 %.

Sérologie : pas d'anticorps décelables. Test de Coombs négatif.

Evolution. — Sous l'influence de plusieurs transfusions l'état anémique s'améliore. Cependant, malgré la vit. B₁₂, les rares érythroblastes ne tardent pas à disparaître complètement de la moelle osseuse et l'on ne trouve plus aucun réticulocyte dans le sang périphérique. Le taux d'hémoglobine continue à baisser tandis que les éléments leuco et thrombocytaires restent normaux.

Par la suite, malgré les nombreuses transfusions et injections de sang placentaire, on n'assiste à aucune reprise de l'activité érythropoïétique.

Aussi, en novembre 1950 — c'est-à-dire 4 mois après l'admission de l'enfant —, on essaie pour la première fois la Cortisone, ceci en partant du fait que souvent l'« érythroblastopénie aiguë » est en relation avec un état toxique ou allergique. Le premier essai, effectué avec des doses relativement faibles (10 mg. par jour), resta sans résultat car le taux des érythroblastes médullaires observé ensuite ne fut que de 0,2 à 0,6 %, alors que les réticulocytes du sang périphérique restaient à 1 %. Ces chiffres diminuèrent même encore, si bien que la médication fut interrompue.

En février 1951, on fit une nouvelle tentative à dose plus importante (75 mg. par jour); l'effet ne tarda alors pas à se manifester et dépassa même les prévisions :

12 jours plus tard, on notait 7 % d'érythroblastes basophiles immatures et, après 3 semaines de traitement, 36 % d'érythroblastes parmi lesquels tous les différents types évolutifs de la lignée se trouvaient représentés en proportion convenable avec nombreux aspects de mitose.

D'autre part on trouvait 16 % de réticulocytes dans le sang périphérique. Dans le courant du mois, le taux des érythroblastes s'éleva même à 147 %. Cependant celui des réticulocytes ne s'éleva pas d'une manière parallèle car il n'excéda jamais 25 %. Il en fut de même pour le taux d'hémoglobine.

Après l'arrêt de la cortisone, les érythroblastes et les réticulocytes commencèrent à diminuer et deux semaines plus tard on dut reprendre le traitement.

Grâce à de petites doses quotidiennes de cortisone, l'enfant peut actuellement se passer de transfusions; elle ne présente plus d'anémie et son myélogramme est normal. Dans une lettre récente, l'auteur nous apprend que la moelle réagit toujours à cette médication, bien qu'elle soit administrée depuis plus de trois ans.

GASSER estime qu'il ne s'agit vraisemblablement pas d'une affection congénitale, cependant on ne peut exclure l'idée d'une prédisposition de terrain sur lequel est apparue l'hémopathie à la faveur d'une rougeole. Il s'agit là en effet d'une maladie allergique qui peut aussi — d'après les observations personnelles de l'auteur — donner des thrombopénies sévères.

XXII. — PIERRET ET GOUDEMANT (Lille 1953)

OBSERVATION 31

♂ Né à terme en janvier 1951 après une grossesse normale. Pas d'antécédents familiaux. Jusqu'au 3^e mois aucun incident n'est à noter, en particulier pas d'ictère ni de pâleur dans les premiers jours de la vie. L'enfant a été nourri au sein, jusqu'à 3 mois; à cette date, les parents constatent une pâleur qui s'accroît rapidement.

La numération, pratiquée après 2 transfusions de 50 cc. montre une anémie à 2.000.000 G.R.

Par ailleurs, l'examen clinique est négatif. Le développement somatique est normal, pas d'hépatosplénomégalie ni d'adénomégalie. Il n'existe pas non plus de syndrome hémorragique. Pas de troubles digestifs. L'examen nerveux est normal; le cœur est rapide sans souffle perceptible. L'aspect radiographique du thorax est normal; cuti-réaction tuberculinique négative. Depuis, l'enfant reçoit des transfusions régulières au rythme d'une toutes les 3 à 5 semaines.

Voici le résultat des examens pratiqués au cours de cette longue période d'évolution :

Le taux des G.R. varie, suivant la date de la dernière transfusion, de 880.000 à 2.500.000 avec des taux d'Hb. compris entre 20 et 50 % donnant une valeur globulaire oscillant entre les chiffres extrêmes de 0,80 et 1,20.

Sur les frottis, les hématies ne présentent qu'une discrète anisocytose. On a noté une seule fois la présence d'érythroblastes dans le sang. Absence totale de réticulocytes.

Leucocytes de 6 à 9.000 avec une éosinophilie de 3 à 6 %.

Plaquettes : 140.000.

Temps de saignement : 3 à 4'. Temps de coagulation : 7 à 10'. Rétractibilité du caillot normale. Signe du lacet négatif. Taux de prothrombine normal.

L'examen du tissu médullaire a montré une proportion toujours faible des éléments de la lignée érythroblastique — la majorité de ces éléments étant alors représentée par des érythroblastes polychromatophiles et éosinophiles —; à plusieurs reprises cette lignée a même été totalement absente du myélogramme. Par contre, la série granuleuse est normale, de même les mégacaryocytes.

Depuis l'âge de 3 mois, cet enfant a reçu des transfusions de sang isogroupe. L'échec du fer par voie buccale a été total, de même pour les extraits hépatiques et la vitamine B12 dont le jeune malade avait reçu de fortes doses.

Après un an d'évolution, les auteurs ont essayé un traitement à la cortisone dans le but de stimuler l'érythropoïèse médullaire : les résultats ont été appréciables :

— augmentation des érythroblastes dans la moelle (13,5 %);

— apparition des réticulocytes;

et ceci malgré l'arrêt momentané des transfusions.

Cependant ces résultats n'ont été que transitoires et, un mois plus tard, le chiffre des G.R. était retombé très bas. En conséquence, les transfusions doivent être renouvelées toutes les 4 à 5 semaines, un délai plus long amenant une exagération trop importante de l'anémie. Celle-ci évolue entre 1.200.000 et 1.500.000. Il est d'ailleurs remarquable de constater que cet enfant présente un développement somatique et neuro-psychique absolument normal.

Nous allons décrire maintenant deux cas d'anérythropoïèse dont les observations sont actuellement en cours à Lyon, à l'Hôpital Debrousse, service du P^r JEUNE, et dont le D^r REVOL a bien voulu se charger de l'étude hématologique.

OBSERVATION 32

♀ L'enfant Anne-Marie R..., est née à terme après une grossesse normale, le 3 avril 1950, de parents bien portants, indemnes d'altérations sanguines.

Poids de naissance : 2 kg. 600. A été nourrie au sein jusqu'à 9 mois. a marché à 14 mois.

A 20 mois, en janvier 1952, survient une coqueluche bénigne, mais avec persistance des quintes pendant 4 mois, non traitée par les antibiotiques. Quelques mois plus tard, une rougeole suivie de complications pulmonaires, traitée à la pénicilline.

L'enfant a toujours été pâle et ce teint aurait même été légèrement subictérique jusqu'à l'âge de 1 an, mais cette particularité n'inquiéta pas les parents car l'enfant prenait régulièrement du poids et semblait parfaitement normale.

En août 1952 survient une angine d'aspect banal mais à la suite de laquelle la pâleur s'accroît encore.

Une numération pratiquée le 26 août révèle une anémie à 2.040.000. Hb. : 30 %. Leucocytes : 12.600 (Neutrophiles : 45; Eosino : 7; Lympho : 45; Mono : 3).

En dehors de la pâleur, on ne note rien de particulier. L'enfant conserve son appétit et sa vivacité.

Pas de rate, ni ganglions, ni purpura. L'angine est terminée. Les extraits de foie qui avaient été prescrits durent être arrêtés par suite d'un épisode de diarrhée.

L'enfant est alors envoyée à Lyon.

A l'entrée, le 3 septembre 1952, la malade est maigre (8 kg. 800), chétive, frappe par sa pâleur généralisée portant à la fois sur les téguments, les muqueuses, et les conjonctives. Température : 37°2. Pouls : 120. T.A. : 8/5. Gros souffle systolique anémique. Le foie déborde de deux travers de doigt. La rate n'est pas perçue. Pas d'adénopathies.

Examen hématologique (Dr REVOL) :

G.R. : 740.000. Hb. : 5 %. Valeur globulaire : 0,33.

Globules blancs : 8.400.

Poly neutro	53
Poly éosino	2
Lympho	36
Moyens mono	5
Monocytes	4

Plaquettes normales (nombre et aspect).

Hématocrite : 8 %. Volume globulaire moyen : 108 μ^3 .

Diamètre moyen : 7 μ ; Epaisseur moyenne : 2 μ 8.

(Donc légère sphérocytose).

Autres examens :

Test de Coombs (direct et indirect) : négatif.

Groupe : O Rh +.

La recherche des agglutinines froides et le test de Donath-Landsteiner montre l'absence d'anticorps et d'hémolysines.

La résistance globulaire est trouvée normale (Hl. : 4,5 %; Ht. : 3,6 %).

Myélogramme (moelle sternale examinée par le Dr REVOL) :

La moelle est riche dans son ensemble, mais présente une aplasie portant électivement sur la série érythroblastique :

1 % d'érythroblastes orthochromatiques et 2 % d'érythroblastes ferri-prives.

En présence d'une telle anémie, on pratique une première transfusion sanguine (3 septembre). Le 5 septembre le chiffre des hématies est remonté à 2.750.000 et le taux de l'hémoglobine à 65 %. Ce dernier

s'abaisse à 58 % dès le 9 septembre. Un myélogramme sternal montre 7,5 % d'érythroblastes (0,5 % de polychromatophiles, 0,5 % d'orthochromatiques; 2 % de G.R. nucléés et 4,5 % d'érythroblastes ferriprives).

Le 16 septembre le taux de l'hémoglobine tombe à 43 %. Le chiffre des globules rouges se maintient à 2.560.000.

L'enfant a pris 700 g. depuis l'entrée, elle est très vive, mais redevient un peu plus pâle.

Le 19 septembre, un troisième myélogramme ne décèle plus que 2 % d'érythroblastes (0,5 % proérythroblastes; 0,5 érythroblastes polychromatophiles et 1 % d'érythroblastes ferriprives).

Le 24 septembre on pratique une seconde transfusion de 475 cc. de sang O Rh +.

Le 26 septembre 1952, le nombre des G.R. est à 3.450.000 avec Hb.: 77 %.

C'est alors qu'on entreprend une cure d'A.C.T.H. dans le but de stimuler l'érythropoïèse et que l'on tente simultanément d'interrompre les transfusions.

L'A.C.T.H. est commencée le 3 octobre 1952 à la dose de 75 mg. par jour.

Après 10 jours de traitement on n'observe pas de crise réticulocytaire, mais le taux des globules rouges s'est pourtant maintenu à sa dernière valeur.

En outre, le 18 octobre, le jour même où se termine cette première série d'injections d'A.C.T.H., le myélogramme montre une reprise spectaculaire de l'activité érythropoïétique : 25 % d'érythroblastes — 6 % de basophiles; 11 % de polychromatophiles; 8 % d'orthochromatiques — sans aucune forme anormale (contre 2 % dont 1 % d'érythroblastes anormaux avant la mise en route de l'A.C.T.H.).

Cependant, 6 jours seulement après l'arrêt du traitement, le taux de 25 % tombe à 9,5 %.

En ce qui concerne les érythrocytes, la chute semble plus longue à se produire car le 3 novembre, c'est-à-dire 15 jours après l'arrêt du traitement, il en existe encore 4.300.000 avec 74 % d'hémoglobine; mais le 18 novembre il n'y a plus que 2.000.000 de globules rouges.

C'est pourquoi une deuxième cure d'A.C.T.H. est effectuée du 19 novembre au 13 décembre à la dose de 75 mg. par jour durant les 20 premiers jours et 50 mg. les 5 derniers jours.

Alors que sur le myélogramme du 24 novembre il n'y avait que très peu d'érythroblastes (3 % le 15 décembre, c'est-à-dire à la fin de cette deuxième série d'injections d'A.C.T.H. — au début de laquelle on avait pratiqué en outre une transfusion de 250 cc. —) une très riche activité érythroblastique est enregistrée pour la première fois (40 % d'érythroblastes, dont 1 % proérythroblastes, 6,5 % érythroblastes basophiles; 19 % poly chromatophiles; 13 % orthochromatiques; 0,5 % de G.R. nucléés).

Parallèlement le taux des réticulocytes s'est lui aussi élevé à 6 ‰ et les globules rouges atteignent 4.570.000.

Une fois de plus cette amélioration n'aura été que transitoire puisque l'enfant qui quitte le service le 19 décembre en excellent état, revient un mois plus tard le 17 janvier 1953 avec 2.500.000 G.R., un taux d'hémoglobine de 43 % et une anérythroblastose médullaire pratiquement abso-

lue : le myélogramme ne montre que 0,5 % d'érythroblastes altérés; cependant l'état général est aussi bon qu'à la fin du séjour précédent.

Le 21 janvier 1953 on reprend alors le traitement à l'A.C.T.H. (75 mg. par jour) sans effectuer de nouvelle transfusion.

Cette troisième cure d'A.C.T.H. sera interrompue le 10 février 1953 par une crise convulsive (dont il sera à nouveau question plus loin).

Les résultats furent moins encourageants que ceux obtenus par le traitement précédent : le 19 février la moelle sternale, pauvre dans son aspect global, ne montre qu'une légère réaction érythroblastique constituée d'éléments assez altérés : 10 % d'érythroblastes normaux, mais 15 % d'érythroblastes altérés et réduits à des noyaux isolés (érythroblastes « ferriprives » décrits par REVOL).

L'A.C.T.H. est reprise le 25 février à la dose de 30 mg. seulement par jour. Non seulement cette dose se montre suffisante, mais les résultats sont meilleurs que ceux obtenus par la précédente cure; l'enfant quitte le service le 3 avril 1953 avec 4.400.000 G.R. et 83 % d'hémoglobine alors que le myélogramme du 21 mars montre une moelle riche avec 14,5 % d'érythroblastes dont seulement 1 % de formes altérées. L'état général de l'enfant est excellent, son poids est de 13 kg. 200 contre 9 kg. 800 au moment de la mise en route du traitement à l'A.C.T.H., il y a exactement 6 mois.

Dans sa famille, l'enfant prend dès lors, pour des raisons de commodité, de la cortisone buccale à la dose de 25 mg. par jour en 4 fois. Ce traitement est bien supporté et sera poursuivi jusqu'au mois de septembre; l'état général reste excellent; le nombre des globules rouges se maintient au-dessus de 3.500.000.

Cependant, un examen de contrôle effectué le 16 septembre fournit les résultats suivants :

Hémogramme : G.R. : 3.670.000. Hb. : 45 % seulement.

Myélogramme : moelle peu riche; érythroblastes très rares et discutables (3 % de formes altérées).

On demande alors une nouvelle hospitalisation de l'enfant qui est retardée par la famille et pratiquée d'urgence le 17 octobre 1953.

Au début de ce 4^e séjour, bien que l'enfant ait continué à prendre 25 mg. de cortisone quotidiennement depuis le 25 mars, le nombre des globules rouges vient de s'effondrer à 1.250.000 avec un taux d'hémoglobine à 24 %. D'autre part le myélogramme effectué quelques jours plus tard montrera une moelle pauvre avec une érythroblastopénie très importante.

L'interne de garde fait, sans attendre, une transfusion de 500 cc. de sang (la 4^e); en outre, la cortisone à la dose de 25 mg. par jour s'étant donc montrée insuffisante, on reprend le traitement à l'A.C.T.H. à 50 mg. par jour.

Le chiffre des globules rouges ne tarde alors pas à remonter à 3.000.000 et, un mois plus tard, il aura conservé cette même valeur, ceci prouvant l'heureux effet de la nouvelle cure d'A.C.T.H. Le myélogramme du 9 novembre n'enregistre cependant qu'une amélioration fort minime par rapport au précédent : alors que dans ce dernier les érythroblastes normaux étaient pratiquement absents, on trouve ici 7,5 % d'érythroblastes dont 3 % de forme morphologiquement très altérée (érythroblastes basophiles : 0,5 %; polychromatophiles : 2 %; orthochromatiques : 1 %; G.R. nucléés : 1 %).

Si l'A.C.T.H. semble toujours posséder une action stimulatrice, il est certain que celle-ci est beaucoup moins spectaculaire qu'elle ne le fut au début de son emploi chez cette malade. En tout cas cette dernière va bien et il existe donc une discordance absolue entre les données du myélogramme et la clinique.

Le traitement à l'A.C.T.H. est poursuivi ainsi jusqu'au 2 décembre 1953.

A cette date, le taux d'hémoglobine étant à 63 %, on remplace à nouveau l'A.C.T.H. par la cortisone à la dose de 50 mg par jour.

Le 21 décembre 1953, le taux d'hémoglobine reste inchangé et le nombre des globules rouges est de 4.320.000 alors que la moelle (aussi bien sternale qu'iliaque) reste toujours pauvre en érythroblastes.

En excellent état général, l'enfant repart alors dans sa famille où elle poursuivra un traitement ambulatoire de cortisone buccale à 50 mg. par jour, cette dose étant ramenée ensuite à 25 mg.

Plusieurs numérations globulaires ont été depuis lors effectuées à domicile et il semble que le chiffre se soit toujours maintenu à une valeur supérieure à 3.500.000. Le 13 février 1954 il était même supérieur à 4.000.000 et le visage de l'enfant était coloré.

OBSERVATION 33

♂ Christian D., né le 26 février 1953, entre à l'hôpital Debrousse le 16 mai 1953.

Quatrième enfant de parents bien portants; il est né au 8^e mois de la grossesse avec un poids de 1.880 grammes.

Nourri successivement par différents laits industriels, il entre pour un épisode dyspeptique d'apparition récente.

L'enfant pèse à l'entrée 2.780 g. Sa taille est de 48 cm.; on note une déshydratation modérée et une pyodermite du cuir chevelu; les tympans sont normaux, la coproculture sans particularités.

Pendant les premiers mois du séjour de l'enfant dans le service, il végète; sa courbe de poids est cassée par des épisodes dyspeptiques qui exigent à deux reprises une perfusion intra-veineuse de sérum.

Ces troubles sont mis d'abord sur le compte d'une intolérance au lait; l'enfant ne paraît pas même supporter le lait féminin de lactarium, et doit être alimenté 4 mois au Végé lact B. Mais, primitive ou secondaire, une infection traînante rhino-pharyngée et auriculaire avec fièvre prolongée et otorrhée s'installe et persiste malgré les antibiotiques et sulfamides successivement utilisés (chloromycétine, auréomycine, pénicilline, streptomycine, ecosine) et malgré une antrotomie pratiquement blanche réalisée le 11 août.

Le 17 septembre, après 4 mois de séjour, l'enfant n'a pris que 1.270 g. (4.050 g. contre 2.780 à l'entrée). A cette date, sans argument bactériologique valable, on essaie l'érythromycine (0,10 g. par jour pendant 45 jours). Dès lors, on assiste à une normalisation immédiate de la température et de la courbe pondérale qui s'élève jusqu'à 5.310 g. le 2 novembre.

La prématuration, les difficultés de l'alimentation avaient fait considérer comme banale et sidéropénique l'anémie constatée presque dès l'entrée.

Le 18 mai, le taux bas de l'hématocrite (31 %), en plein épisode toxique, avait fait injecter 100 cc. de sang au cours de la perfusion. Cette pratique avait été renouvelée le 24 mai à l'occasion d'une rechute de l'épisode toxique.

A titre eutrophique, 3 injections de 30 cc. de sang à 3 jours d'intervalle avaient été pratiquées du 15 au 24 juin.

Cependant, malgré ces transfusions répétées, l'enfant restait pâle.

Le 7 août, le nombre des globules rouges est à 2.580.000 et le taux d'hémoglobine à 48 %. On maintient le diagnostic d'anémie ferriprive et l'on prescrit quotidiennement, à partir du 7 août, 0,50 g. de protoxalate de fer et 0,50 g. d'acide ascorbique.

Pendant quelques semaines, on ne prête pas davantage attention à la pâleur de l'enfant, supposant que l'infection prolongée empêche la fixation du fer.

On s'en étonne à nouveau lorsque, début octobre, l'infection auriculaire paraît définitivement enrayée.

Malgré deux mois de traitement martial, le nombre des globules rouges est à 2.130.000 et le taux de l'hémoglobine à 39 %, le 10 octobre 1953. On néglige encore à cette date de faire un myélogramme et l'on adjoint aux précédents antianémiques une injection de 30 gammas de vitamine B 12 tous les trois jours.

L'enfant a reçu 8 injections de B 12 lorsqu'il part pour une pouponnière de convalescence le 2 novembre.

On obtient tardivement le résultat d'un nouvel hémogramme pratiqué ce même jour. L'anémie est inchangée : 2.000.000 G.R.; Hb. : 44 %.

On demande à la pouponnière de renvoyer l'enfant, mais l'encombrement du service oblige à surseoir à cette nouvelle hospitalisation jusqu'au 10 décembre. Pendant son séjour à la pouponnière l'enfant a fait plusieurs clochers fébriles. A l'occasion de ces deux clochers, il y a une crise de dyspnée asthmatiforme. Il reçoit tous les jours 0,50 g. d'acide ascorbique, X gouttes de peptonate de fer, et tous les deux jours une injection intramusculaire de Ficalon.

L'enfant entre pour son deuxième séjour le 10 décembre 1953. A l'entrée 5.800 g., 64 cm., température 37°2.

A l'examen on note une discrète splénomégalie dont on trouve déjà mention sur l'observation antérieure à la date du 25 juin.

L'enfant est très pâle. L'examen de sang (11 décembre) montre une anémie à 1.500.000 G.R. avec Hb. : 22 %.

Le nombre des globules blancs est à 9.000.

Sur la formule on note : 45 poly. neutro, 30 lympho., 20 moyens mono., 5 mono.

Les plaquettes agglutinant normalement sont au nombre de 200.000.

Les radiographies du squelette sont normales.

Un myélogramme (moelle sternale) est pratiqué le 12 décembre 1953. Il montre (Dr MOREL) une absence totale d'érythroblastes. La formule est la suivante :

Myéloblastes	3
Promyélocytes neutro	6
Myélocytes neutro	23

Métamyélocytes neutro	11
Poly neutro	27
Myélocytes éosino	3
Poly éosino	1
Lymphocytes	24

On admet le diagnostic d'anémie de Blackfan-Diamond et tout en poursuivant fer, acide ascorbique, et vitamine B 12, on commence, le 16 décembre, une cure d'A.C.T.H. à la dose de 25 mg., puis de 12 mg. à partir du 21 décembre. On ne pratique pas de transfusion. Le nombre des globules rouges s'élève à 1.870.000 le 23 décembre, 3.010.000 le 31 décembre, 2.950.000 le 19 janvier 1954, 3.210.000 le 16 février; le taux de l'hémoglobine passe à 36 %, puis 44 %, 54 % le 19 janvier 1954, enfin 60 % le 16 février 1954.

L'état général de l'enfant est excellent. Le poids est de 6 kg. 700 le 22 janvier 1954. L'A.C.T.H., bien supportée, est cependant responsable d'un état permanent d'agitation euphorique.

Malgré cette amélioration clinique, un myélogramme du 6 janvier (moelle sternale) ne montre (D^r REVOL) que 3 % d'érythroblastes (dont 2 % anormaux).

Sur un étalement de ponction de foie à l'aiguille, du 23 janvier, on ne trouve (Docteur REVOL) « aucun érythroblaste pouvant faire songer à une activité érythropoïétique du foie. Il existe d'assez nombreux noyaux d'aspect lymphoïde probablement réticulaires pouvant faire suspecter une petite réaction réticulaire ».

Survient alors, le 24 janvier, sans aucun rapport étiologique avec la ponction hépatique, un épisode fort inquiétant: crise d'asthme au cours d'une otite avec dyspnée très vive, anorexie absolue, chute de poids de 400 g. en 3 jours conduisant à pratiquer, le 26 janvier, une perfusion de sérum glucosé poursuivie 48 heures. L'A.C.T.H. est interrompue 5 jours, la situation s'améliore peu à peu et l'enfant retrouve son euphorie antérieure.

Le 3 février, l'A.C.T.H. se résorbant très difficilement, on le remplace par la cortisone buccale (25 mg. par jour puis 15 mg. à partir du 15 février).

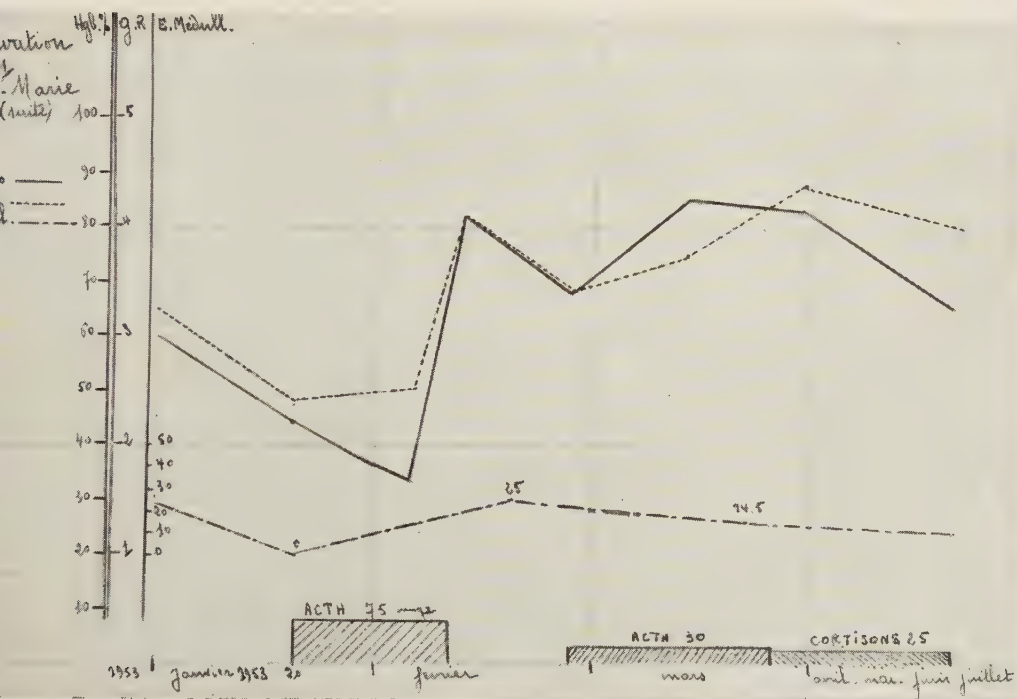
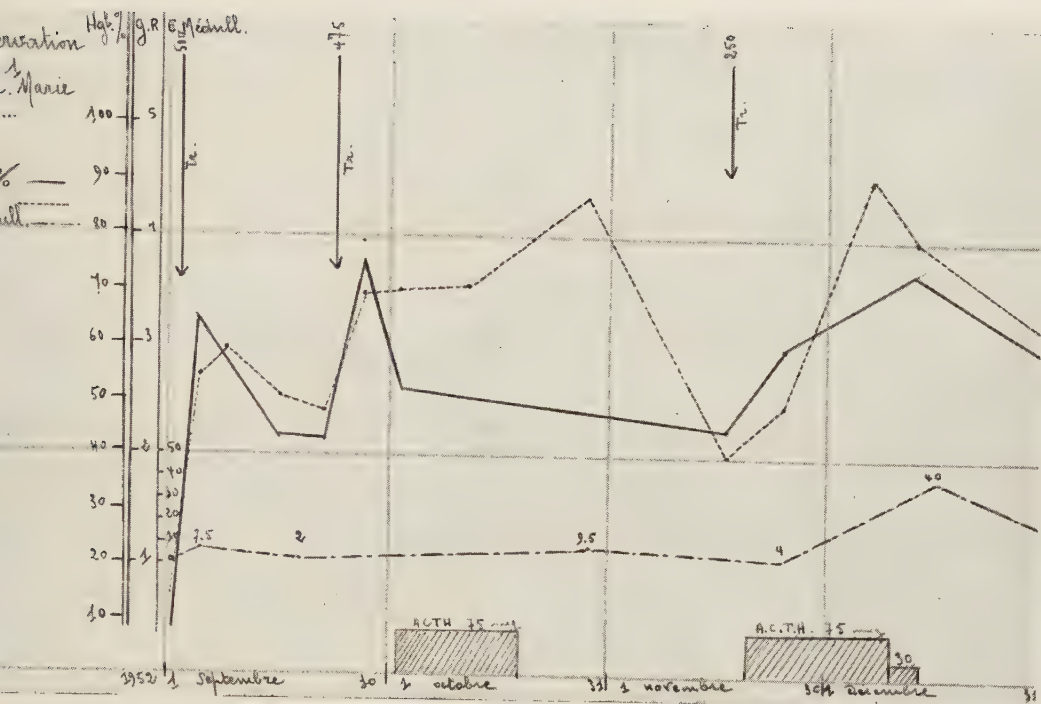
Le 11 février 1954, deux ponctions de moelle sont pratiquées, l'une au niveau de la crête iliaque, l'autre au niveau d'une apophyse épineuse. Elles sont pratiquement identiques et sensiblement normales (D^r REVOL): 21,5 à 23,5 % d'érythroblastes de répartition correcte.

Fin avril 1954, l'anémie se maintient autour de 3.500.000 G.R. avec 60 % d'Hb. On poursuit l'A.C.T.H. et la cortisone en alternant ces deux médications. L'enfant se développe normalement.

On peut discuter pour cette observation le diagnostic d'anémie ferriprive avec hypoplasie médullaire. Mais la résistance au traitement martial malgré la guérison de l'infection prolongée doit faire écarter ce diagnostic. Il s'agit bien d'une maladie de Diamond-Blackfan et dans ce cas, comme dans la précédente observation, le trouble de l'érythro-génèse est d'ordre quantitatif: l'anérythroblastose est absolue sur le

premier myélogramme. Le traitement a été ici purement hormonal; on ne peut tenir compte des petites transfusions faites 6 mois et plus auparavant lorsque l'enfant était traité pour anémie ferriprive. L'hormonothérapie a suffi à doubler le nombre des globules rouges et à tripler le taux de l'hémoglobine. Cependant il n'y a pas eu de crise réticulocytaire (3 % le 17 février) et la réponse médullaire s'est montrée très différente suivant le lieu d'exploration : pauvreté persistante de l'érythrogénèse sternale; activité normale des moelles épineuse et iliaque.

Les courbes ci-jointes indiquent, pour nos deux observations, les variations du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine et, en regard, les données des myélogrammes en ce qui concerne les érythroblastes; les autres éléments des myélogrammes et les formules leucocytaires ne présentent aucune particularité.



CHAPITRE III

ÉTUDE CLINIQUE

I - Circonstances étiologiques

Les anérythropoièses apparaissent chez le jeune enfant le plus souvent au cours des premiers mois de la vie; dans une proportion importante des cas nous relevons le 3^e mois comme date de début (10 cas sur 32). Plus rarement, la maladie se manifeste après 1 an comme cela se produisit pour notre 1^{er} cas qui semble la plus tardive (2 ans et 4 mois). Mais il s'agit là du début apparent et il est très difficile de préciser où se situe le début réel.

Cependant celui-ci est vraisemblablement beaucoup plus précoce que le début apparent. D'ailleurs dans une dizaine de cas où la maladie fut diagnostiquée à l'âge de plusieurs mois — y compris notre première observation à début apparent relativement très tardif — on apprend que l'enfant fut pâle dès les premiers jours de sa vie. D'autre part dans quelques cas le début réel se situe effectivement très tôt : SMITH 1 mois, VERGER et LÉGER 3^e semaine; KOHLBRY 2^e jour. Ces faits laissent donc soupçonner *la nature congénitale de l'hémopathie*.

Celle-ci survient habituellement sans cause occasionnelle, cependant dans certains cas un *épisode infectieux* quelconque pourrait avoir joué un rôle déclenchant : rougeole dans notre 1^{er} cas ainsi que dans celui de GASSER, rhino-pharyngites et otites dans notre 2^e cas ainsi que dans ceux de SYDOW et de GLANZMANN, infections répétées dont la nature n'est pas précisée dans le 3^e cas de PALMEN et VAHLQUIST, stomatite avec mauvais état général dans le cas de MARTONI et PALESI.

A l'occasion de ces épisodes, les jeunes malades reçurent pour la plupart des antibiotiques ou des sulfamides : ce fut le cas dans nos

2 observations. Peut-on incriminer cette thérapeutique en pensant qu'elle ait pu jouer un rôle dans le mécanisme de sidération de l'érythropoïèse, en agissant sur un organisme dont la moelle présentait déjà une sorte de « débilité congénitale » ? Il est difficile de trancher la question.

Il ne semble pas exister de prédispositions raciales. Par contre, en ce qui concerne le sexe, les filles paraissent plus atteintes que les garçons ; sur les 23 cas étudiés en détail dans cette thèse nous relevons 22 filles pour 11 garçons, mais il ne s'agit peut-être là que d'un simple effet du hasard.

Dans plusieurs des cas décrits, l'enfant avait à la naissance un poids inférieur à la normale, à peine supérieur à celui d'un prématuré :

Obs. 3 : 2.500 g., Obs. 6 : 2.500 g., Obs. 7 : 2.510 g., Obs. 8 : 2.875 g., Obs. 10 : 2.630 g., Obs. 14 : 2.835 g., Obs. 19 : 2.630 g., Obs. 20 : 2.800 g., Obs. 26 : 2.700 g., Obs. 28 : 2.000 g., Obs. 4, 7 et 30 : prématurés.

Notre premier malade (obs. 32) ne pesait que 2.600 g. Quant au second (obs. 33), c'était un prématuré de 1.800 g. (8 mois de vie intra-utérine).

Le mode d'allaitement ne semble pas entrer en jeu ; dans une forte proportion des cas, ces malades furent d'ailleurs nourris au sein.

Cette hémopathie ne présente enfin pas de caractère familial et dans la plupart des cas on n'a pu mettre en évidence une incompatibilité sanguine entre les parents.

Deux auteurs américains cependant, SMITH (1949) et MOODY (mars 1954) signalent une hypoplasie médullaire chez le jeune enfant associée à une iso-immunisation de la mère par l'agglutinogène « A 3 ».

Ce dernier auteur traite son malade avec succès par la cortisone.

II - Signes cliniques

Il s'agit d'un enfant pâle, c'est là le caractère dominant. Cette pâleur est intense, atteignant à la fois les téguments et les muqueuses.

On peut se trouver en face de 2 éventualités :

1° La pâleur survient rapidement chez un enfant dont le teint avait toujours été parfaitement normal jusqu'ici ; l'état anémique frappe d'emblée par sa gravité.

2° Il s'agit d'un enfant présentant une pâleur remontant à la naissance, mais progressant ensuite et atteignant un tel degré que l'hospitalisation de l'enfant est décidée. Un autre caractère qui attire aussi l'attention dans ces cas est la résistance de l'anémie à la thérapeutique, en dehors des transfusions bien entendu, résistance qui semble cependant avoir fait défaut au début dans les cas de GLANZMANN et de VERGER et LÉGER.

Cette pâleur contraste avec un état général satisfaisant. Il est remarquable de constater à quel point ces enfants sont peu incommodés par une anémie aussi importante.

La croissance s'effectue d'une façon normale dans la plupart des cas. Exception pour l'un des malades de RINVIK (obs. 6), pour l'un de ceux de J. BERNARD (obs. 21) dont la croissance, normale au début, s'arrêta à 4 mois. D'autre part, le malade de GLANZMANN (obs. 12) présentait des stigmates de rachitisme : craniotabès très accentué, ramollissement des bords osseux de la grande fontanelle, un léger chapelet rachidien et un élargissement des épiphyses distales des os longs.

L'examen radiologique du squelette de nos malades ne révèle rien de semblable.

Une autre particularité clinique soulignée par de nombreux auteurs est *la fréquence des infections concomitantes auxquelles les malades résistent généralement très bien* :

L'un des malades de BLACKFAN et DIAMOND contracta une grave infection à streptocoque hémolytique sans incident mortel.

L'un de ceux de RINVICK resta hospitalisé durant de longs mois dans un service où un certain nombre d'enfants furent atteints de bronchopneumonie sans contracter lui-même cette infection. Les malades de SYDOW et de GLANZMANN étaient sujets aux infections catarrhales mais celles-ci furent toujours étonnamment bien tolérées.

Le malade de Marcel LÉLONG a présenté différents épisodes d'infection rhino-pharyngée dont il a guéri rapidement.

Un malade de J. BERNARD fut atteint successivement de pneumonie, varicelle, angine, sans complication.

Le malade de GOUDEMAND n'a pas présenté d'incidents infectieux importants sauf une gastro entérite sévère à l'âge de 5 mois, mais qui guérit très bien par des antibiotiques associés.

Pour notre 1^{er} malade, le début de l'affection s'accompagna d'une angine ; de plus l'enfant avait présenté 3 mois auparavant un épisode

infectieux pulmonaire à la suite d'une rougeole. Mais depuis le début de l'hospitalisation aucun incident infectieux n'est survenu. Enfin, en ce qui concerne notre dernier malade, il a été atteint d'une infection auriculaire chronique ayant persisté de longs mois et ayant précédé la découverte de l'anémie.

En fait il semble que ce caractère de résistance aux infections sur lequel ont insisté plusieurs auteurs ne possède pas une très grande valeur étant donné l'efficacité des thérapeutiques anti-infectieuses mises en œuvre actuellement.

Du reste, cette résistance aux infections n'est que relative puisque le premier malade de RINVIK est décédé de gastroentérite et que sur les neuf observations de DIAMOND, les deux seuls décès sont d'origine infectieuse (méningite suppurée, pneumonie).

Enfin, le dernier caractère fondamental donnant une réelle autonomie à la maladie est *la résistance à tous les traitements anti-anémiques classiques*, les transfusions étant restées longtemps seules capables de maintenir l'enfant en vie.

Comme *signes cliniques accessoires*, signalons :

1° *Les signes cardio-vasculaires* traduisant le retentissement circulatoire de l'anémie :

— tachycardie,

— souffle systolique précordial — que nous avons observé chez notre 1^{er} malade,

— cœur parfois augmenté de volume et étalé transversalement.

Mais ce sont là des caractères que l'on rencontre au cours de la plupart des anémies de l'enfance.

2° *Les troubles cutanés*, dûs à l'hémossidérose donc en relation non pas avec la maladie elle-même mais avec les transfusions sanguines indispensables pour la combattre.

3° Dans quelques cas, *des malformations* ont été signalées :

— dans celui de M. ESSER (obs. 3) il existait des malformations multiples, et si, du fait de cette particularité clinique, on a tendance à ne pas faire entrer ce cas dans le cadre de la maladie de BLACKFAN et DIAMOND, on peut du moins se permettre de l'admettre dans le cadre plus large des anérythropoièses idiopathiques.

— Dans le cas de RINVICK, on signale une gueule de loup.

— Dans celui de ROBSON et SWEENEY, un ptosis associé à un retard mental.

— Dans un cas de PALMEN et VAHLQUIST (obs. 17) malformation cardiaque congénitale associée à un retard mental.

4° Par ailleurs, CATHE a observé chez 5 malades un type morphologique assez particulier : cheveux blonds, nez camus, lèvre supérieure épaisse, léger hypertelorisme et expression intelligente du regard.

Plus tard, FISHER et ALLEN trouvent chez leur malade ces mêmes caractéristiques. Cet enfant présentait en outre un retard du développement physique (lequel est signalé aussi par J. BERNARD, PALMEN et VAHLQUIST). Notre 2^e malade répond assez bien à ce type; en ce qui concerne la première, on a été frappé par l'aspect du crâne : il s'agit d'une dolichocéphalie avec étroitesse de l'étage antérieur réalisant en avant l'aspect de scaphocéphalie.

En somme, l'anémie constitue le plus souvent le symptôme unique, l'examen clinique ne montre rien d'autre, en particulier *aucune tuméfaction des organes hématopoïétiques*; la splénomégalie ainsi que l'hépatomégalie souvent signalées se voient en fait seulement après un certain nombre de transfusions sanguines et sont alors en relation avec une surcharge ferrique de ces organes comme l'a montré SYDOW après la splénectomie effectuée chez son malade.

Dans aucun cas enfin on n'a observé des signes de diathèse hémorragipare.

L'évolution. — Elle est chronique et se trouve placée avant tout *sous la dépendance des transfusions sanguines*. Telle a été du moins la situation jusqu'à l'avènement de l'hormonothérapie. La survie de l'enfant dépendait de l'apport des globules rouges étrangers et celle-ci était compromise lorsque les transfusions ne pouvaient être poursuivies. Ce fut le cas pour deux malades de JOSEPHS et ceux de BERNARD (2 ans et 7 mois).

En dehors de l'abandon injustifié des transfusions, qui semble le danger principal, il convient de signaler la mort possible par infection (voir plus haut) et le risque d'hémochromatose consécutive aux innombrables transfusions, si bien que le médecin est souvent hésitant entre les deux dangers des transfusions insuffisantes ou au contraire excessives.

Une autre éventualité heureusement est encore possible, c'est la *guérison spontanée*; il est intéressant de constater que celle-ci a été enregistrée à l'âge de la puberté chez deux malades de BLACKFAN et DIAMOND, ainsi que dans un cas de PALMEN et VAHLQUIST (obs. 20), bien qu'il ne s'agisse plutôt ici que d'une stabilisation de l'anémie; la malade menait à l'âge de 21 ans une activité normale et, sans le secours d'aucune transfusion, le taux de l'hémoglobine se maintenait entre 40 et 50 %.

La guérison du malade de RUBELL est survenue à l'âge de 21 mois, à 4 ans pour la malade de VON SYDOW (après splénectomie à l'âge de 1 an 1/2); à 11 ans pour l'un des malades de J. BERNARD (obs. 24) avec une anémie stabilisée aux alentours de 3.500.000 à 4.000.000 de globules rouges.

Il faut donc reconnaître que, si ces malades peuvent se passer de transfusions, ils n'en restent pas moins discrètement anémiques et le recul manque pour juger jusqu'à quel point une agression à tropisme médullaire ne viendra pas tôt ou tard remettre en mouvement le processus évolutif.

En ce qui concerne l'évolution sous la conduite de l'A.C.T.H. et de la Cortisone, le recul manque encore beaucoup plus pour qu'il soit permis de tirer des conclusions. Disons simplement que cette thérapeutique a fait naître de grands espoirs; nous exposerons les faits dans un prochain chapitre.

CHAPITRE IV

ÉTUDE HÉMATOLOGIQUE

1°. — *Le sang périphérique* montre une anémie importante.

Les globules rouges sont en nombre très réduit :

580.000 dans un cas de BLACKFAN et DIAMOND,

740.000 dans notre 1^{re} observation.

Il est bien entendu qu'il s'agit là de chiffres concernant l'anémie initiale c'est-à-dire observés avant même que ne soit entreprise toute thérapeutique.

L'hémoglobine : dans l'ensemble son taux s'abaisse proportionnellement à celui des hématies, des taux d'environ 10 % se voient fréquemment, (7 % dans notre 1^{re} observation).

Il s'agit donc d'une *anémie sensiblement normochrome*.

Cependant dans nos 2 observations, il exista une nette tendance à l'hypochromie. Les premières valeurs globulaires enregistrées étaient respectivement de 0,33 et 0,73 pour l'un et l'autre de nos 2 malades.

La morphologie des érythrocytes est sensiblement normale. Cependant dans notre 1^{re} observation, on avait noté au tout début de l'évolution une légère sphérocytose. Ce fait avait fait émettre l'hypothèse d'un processus hémolytique aigu ce qui fut infirmé par tous les examens pratiqués dans ce sens :

résistance globulaire et bilirubinémie normales ; la recherche d'agglutinines froides et le test de DONATH-LANDSTEINER montrèrent l'absence d'auto-anticorps et d'hémolysines.

Par ailleurs, Marcel LELONG a noté chez l'un de ses malades une anisocytose très marquée avec prédominance de macrocytes.

Le sang périphérique ne montre pas de signes de régénérescence :

— On ne trouve généralement *aucun érythroblaste dans le sang* ;

cependant notre 2^e cas en présenta transitoirement après traitement un taux de 5 % et CATHIE signale en avoir compté jusqu'à 1200 par mme.

— *Les réticulocytes sont considérablement diminués et souvent même complètement absents.* Ce fait, qui est le témoignage du trouble de la maturation érythrocytaire, est d'ailleurs la caractéristique même des anérythropoièses; c'est là le signe le plus constant de ce type d'anémie.

Les leucocytes et les plaquettes sont le plus souvent en quantité normale. Cependant quelques auteurs signalent une leucopénie généralement associée à une thrombopénie :

Obs. 5 : 136.000 plaquettes. Obs. 6 : 115.000 plaquettes.

Obs. 9 : Leucocytes 2.500; plaquettes 40.000.

Obs. 12 : pas de leucopénie, mais plaquettes 90.000.

Obs. 21 : leucocytes de 2 à 5.000. Plaquettes de 90.000 à 100.000.

Obs. 27 : leucopénie à 3.600 sans thrombopénie.

Remarquons qu'il n'y a cependant jamais eu de tendance hémorragipare.

2^o. — *Le Myélogramme.*

Il est regrettable que certains auteurs étrangers (exception faite pour les observations les dernières en date) n'aient rapporté qu'une étude succincte de la moelle osseuse.

La moelle, dans son aspect général ne présente habituellement pas de caractères aplasiques; elle est riche sinon normale.

Les frottis se montrent riches en cellules granulocytaires, mononucléaires, en éléments réticulo-endothéliaux et en mégacaryocytes.

En ce qui concerne la lignée érythroblastique, le trouble médullaire fondamental est de nature variable :

A. — tantôt l'aplasie sanguine est liée à une aplasie médullaire plus ou moins importante allant de l'hypoplasie à l'aplasie totale; il s'agit d'un trouble *quantitatif*.

B. — tantôt l'aplasie sanguine relève d'un trouble de la maturation des éléments érythroblastiques : les cellules souches des futurs globules rouges sont présentes mais leur maturation s'arrête à tel ou tel stade de leur développement : il s'agit d'une dysplasie.

C. — tantôt coexistent, chez le même malade, ces différents types d'altérations.

a) Aplasie ou hypoplasie médullaire vraie

1°. — *Hypoplasie* :

Dans ce type il faut considérer deux sous-groupes suivant que les érythroblastes, en quantité très réduite, sont morphologiquement normaux ou présentent des altérations.

a) Les érythroblastes sont morphologiquement normaux :

Obs. 3 : 11,33 d'érythroblastes basophiles, 1,66 % d'érythroblastes acidophiles.

Obs. 5 : 2 à 8 % de normoblastes.

Obs. 6 : 11 à 17 % de normoblastes.

Obs. 18 : érythroblastes très réduits en nombre. De même pour l'observation 28.

Obs. 27 : ici l'hypoplasie porte sur l'ensemble des granulocytes..

Obs. 8 : 0,6 %. Obs. 12 : 0,8 %. Obs. 23 : 0,6 %.

b) Les érythroblastes sont en outre morphologiquement altérés. C'est le cas de notre première observation (obs. 32) : le 1^{er} myélogramme montre 3 % d'érythroblastes dont 1 % d'érythroblastes orthochromatiques et 2 % d'érythroblastes altérés. Ces derniers sont ou bien réduits à un seul noyau, ou bien ce noyau est accompagné d'un lambeau de protoplasme.

Ces formes anormales sont identiques à celles qu'on rencontre au cours des anémies ferriprives, c'est pourquoi le Docteur REVOL les désigne sous le nom d'érythroblastes ferriprives.

Au cours d'une phase d'amélioration leur taux s'est élevé, pour cette même malade, jusqu'à 15 % pour un total de 25 % d'érythroblastes.

2°. — *Aplasie totale*.

Il s'agit là d'une absence totale d'érythroblastes. Cette éventualité est rare.

Ce fut le cas pour le malade de GASSER (obs. 30), pour celui de GOUDEMAND (obs. 31) au cours d'une courte période évolutive.

Il en fut enfin de même pour notre 2^e malade (obs. 33) dont le 1^{er} myélogramme met en évidence une anérythroblastose absolue.

b) L'aplasie sanguine relève uniquement d'un trouble de la maturation des éléments érythroblastiques

Ici les érythroblastes sont en quantité normale mais présentent un arrêt de maturation à un certain stade de développement : soit au tout début de celle-ci, dès le stade basophile, soit parfois au stade ultime, le trouble se manifestant alors uniquement par une absence de réticulocytes.

Les observations correspondant au premier type sont celles de Marcel LELONG (obs. 21), Jean BERNARD (obs. 22), MARTONI et PALÉSI, (obs. 26), PALMEN et VAHLQUIST (obs. 20).

— Cas de J. BERNARD : sur les frottis de la moelle on trouve des pronormoblastes, des normoblastes basophiles, des normoblastes polychromatophiles, mais on ne découvre pas un seul normoblaste acido-ophile : d'où arrêt de la maturation au stade de normoblaste polychromatophile.

Par ailleurs, les normoblastes polychromatophiles sont altérés : (noyau rétracté, cytoplasme à peine coloré, parfois déchiqueté), altérations rappelant celles qui caractérisent les érythroblastes ferriprives de REVOL.

— Cas de Marcel LELONG : la moelle est riche, les formes jeunes, pronormoblastes et normoblastes basophiles constituent 87 % des normoblastes.

Il existe très peu de normoblastes plus évolués, normoblastes polychromatophiles et acidophiles.

Il y a donc un arrêt de la maturation au stade de normoblaste basophile.

Par ailleurs, cet arrêt de la maturation s'accompagne d'altérations morphologiques très particulières. Elles sont discrètes au stade pronormoblastique. Toutefois, la plupart des pronormoblastes se caractérisent par l'extrême finesse de leur réseau chromatinien, qui reste de type hémocytoblastique, tandis que le cytoplasme a déjà la basophilie franche du pronormoblaste.

La fragilité des érythroblastes basophiles se traduit par des altérations cytoplasmiques d'autant plus marquées qu'il s'agit de formes plus évoluées. — Le cytoplasme se présente alors comme une mince couronne ou comme un croissant. — Souvent, il est effiloché ; il a complètement

disparu dans un grand nombre d'éléments réduits à l'état de noyaux libres, qu'il est souvent difficile de rattacher avec certitude à la lignée érythroblastique, car la structure chromatinienne déjà décrite en impose pour des éléments lymphoïdes; c'est là encore l'aspect ferriprive retrouvé dans nos deux observations.

Par contre, les normoblastes polychromatophiles acidophiles sont cytologiquement normaux.

Il s'agit donc ici, non seulement d'une anémie hypoplastique, avec arrêt de la maturation au stade basophile, mais aussi d'une anémie « dysplasique », avec des altérations cellulaires.

Les observations correspondant au second type, c'est-à-dire présence d'érythroblastes en quantité normale, mais arrêt de leur maturation à son stade ultime (le trouble portant alors uniquement sur l'absence de réticulocytes) sont les suivantes :

Obs. 13 (PEAT); obs. 15 (HALBERTSMA); obs. 16 (CATHIE); obs. 22 et 24 (J. BERNARD).

c) Formes mixtes

Ici coexistent une raréfaction des érythroblastes et un arrêt de la maturation de ceux-ci.

C'est le cas de VERGER et LÉGER (obs. 29).

Toutes les variétés d'érythroblastes sont représentées dans le myélogramme mais on est frappé de la forte proportion relative des formes jeunes et du petit nombre des formes mûres acidophiles (50 % de basophiles contre 33 % de polychromatophiles et 17 % d'orthochromatiques). Ici, il ne s'agit pas d'un arrêt franc de l'érythroblastose à un certain stade mais d'un arrêt incomplet à un stade immature ce qui explique la persistance des types évolutifs d'érythroblastes mais avec des proportions respectives profondément modifiées.

Dans le cas de FISCHER et ALLEN (obs. 28), avant cortisone il y a 7 proérythroblastes et 2 normoblastes polychromatophiles; après cortisone, le taux des normoblastes monte à 32, mais il y a 23 polychromatophiles pour 3 acido seulement.

Enfin dans l'observation de MARTONI et PALÉS((26), le taux des érythroblastes n'est que de 6,4 % dont 0,40 % de proérythroblastes,

1 à 2 % de basophiles, 4,8 % de polychromatophiles; mais il n'y a pas d'érythroblastes orthochromatiques; l'arrêt de maturation s'associe de façon nette à l'érythroblastopénie.

● L'étude du myélogramme concernant la série érythroblastique permet donc de mettre en évidence 2 ordres de troubles :

1° *Les uns quantitatifs :*

— Diminution souvent considérable du nombre des érythroblastes permettant d'employer le terme d'*érythroblastopénie*.

— Absence totale d'érythroblastes, que l'on peut désigner sous le terme d'*anérythroblastose*.

2° *Les autres qualitatifs :*

— Trouble de la maturation érythrocytaire à des stades différents; insistons sur le fait que celle-ci peut même s'arrêter au stade évolué d'érythroblaste acidophile, la moelle présentant alors un aspect parfaitement normal, si l'on fait exception de l'absence totale de réticulocytes.

Dans ce dernier cas, on ne peut donc réellement parler d'anémie hypoplastique et le terme d'*anémie* « *arégénérative* » proposé par CATHIE semble préférable.

Ces distinctions expliquent la raison pour laquelle nous avons préféré grouper l'ensemble de ces différentes formes sous le terme général d'*anérythropoïèse*.

On pourrait se demander si ces aspects assez divers correspondent à des types hémato-cliniques totalement différents; l'existence de formes de transitions ou de formes mixtes nous font plutôt pencher vers la conception d'une maladie unique avec troubles médullaires plus ou moins marqués, les cas les moins graves étant peut-être ceux où n'existent que des modifications qualitatives.

Remarque :

Outre les altérations concernant les éléments érythroblastiques, la moelle montre l'existence d'assez nombreuses cellules réticulo-histiocytaires qui sont souvent considérées comme les témoins de l'aplasie médullaire, véritables survivants, jouant même peut-être un rôle de suppléance des éléments nobles absents.

Ce fait est mentionné dans les observations 3 (52 % de « rétikulumzellen »), 4 et 12 (29 %).

Mais dans la plupart des observations, on note une réaction beaucoup plus discrète. Dans notre 1^{re} observation, par exemple, on trouve de 0,5 % à 3,5 % d'éléments réticulo-endothéliaux.

CHAPITRE V

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic des anérythro-poïèses idiopathiques chez le jeune enfant est généralement facile à poser du fait des particularités que nous avons exposées.

Il importe cependant de bien les différencier des hémopathies suivantes :

1. — *La leucose aiguë* :

Tout arrêt de maturation, toute aplasie médullaire chez l'enfant, oblige à évoquer ce diagnostic en faveur duquel existe un argument de fréquence important.

Cependant contre la leucose se dressent 3 arguments :

— Celle-ci apparaît très rarement au cours des premiers mois de la vie, le diagnostic ne peut donc se poser que dans les cas d'apparition relativement tardive tel celui de notre 1^{re} malade.

— L'atteinte médullaire porte non seulement sur la maturation des érythroblastes, mais aussi sur celle des leucocytes et des thromboocytes.

— En troisième lieu il n'a jamais existé, dans aucune des observations que nous rapportons ici, de prolifération cellulaire anarchique.

En pratique, si l'on peut hésiter parfois au début en songeant à la relative fréquence des leucoses infantiles à début pseudo-aplastique, l'évolution vient bientôt lever les doutes puisqu'on ne voit pas apparaître les leucoblastes caractéristiques.

2. — *La forme aplasique de la maladie de DI GUGLIEMO* ou érythro-myélose aiguë mérite d'être citée à côté des leucoses aiguës.

En fait, cette forme est exceptionnelle; bien étudiée par DE STORK, elle s'accompagne d'une aplasie globale de la moelle ou de certains territoires médullaires.

On ne peut donc la confondre avec aucune des formes d'anérythro-poïèses.

3. — *Les aplasies médullaires* présentant un caractère familial :

— *L'anémie familiale perniciosiforme* de FANCONI, décrite en 1927.

La confusion n'est pas possible car ses caractères sont les suivants :

— aplasie médullaire globale se traduisant par une anémie grave associée à une leucopénie, une granulocytopénie, et une thrombopénie. Le temps de saignement est augmenté.

— Apparition vers l'âge de 10 à 15 ans.

— Existence de malformations variées : atrophie testiculaire, nanisme, obésité.

— C'est une maladie familiale.

On pense qu'elle est d'origine hypophysaire.

— *L'anémie hypoplasique familiale type* ESTREN-DAMESHEK.

Ces auteurs (U.S.A.) ont rapporté des cas intermédiaires entre ceux de l'anémie hypoplastique, type BLACKFAN et DIAMOND et l'anémie de FANCONI.

Ces anémies hypoplastiques seraient dues à un développement défectueux et congénital de la moelle osseuse.

Le mécanisme serait dû à un trouble génétique récessif. L'un des malades a subi la splénectomie sans succès.

Comme dans l'anémie de FANCONI il y a sidération de l'ensemble des différentes lignées et caractère familial; elle ne diffère de cette dernière que par l'absence de malformations.

Des deux types précédents d'anémie (FANCONI et ESTREN-DAMESHEK) on peut en rapprocher.

— *L'anémie congénitale arégénérative* de BENJAMIN.

Celle-ci, décrite en 1911, est caractérisée par une pâleur progressive en relation avec une absence de régénération sanguine.

L'anémie est hypochrome; elle est associée à des malformations multiples, un aspect mongoloïde du visage, et un gros retard du développement psychomoteur.

L'anémie serait due à une infériorité de la moelle osseuse.

L'ancienneté de la description ne nous permet pas de situer d'une façon précise la place que doit occuper cette hémopathie dans le cadre de notre étude.

4. — Les anémies par processus hémolytique. La confusion n'est guère possible avec une *anémie hémolytique par isoimmunisation*.

Toutes les recherches effectuées dans ce sens ont prouvé que l'anémie ne pouvait s'expliquer par ce mécanisme.

Cependant Carl SMITH dans son observation de 1949, signale une hypoplasie médullaire importante dans une anémie due à une isoimmunisation maternelle et un fait semblable vient d'être rapporté par MOODY.

Quant à l'anémie en relation avec une *exagération de la crise érythrolytique physiologique néo-natale*, telle qu'elle a été décrite par LELONG et JOSEPHS en 1938, elle est totalement différente du type qui nous intéresse ici car son caractère essentiel est d'être plastique; il existe une réticulocytose de 10 à 20 % et elle réagit à l'hépatothérapie et au fer.

— Il sera de même facile d'éliminer plus tard une *anémie hémolytique aiguë type Lederer-Brill ou constitutionnelle*.

5. — *L'anémie ferriprive hypoplastique décrite par CROIZAT et ses élèves chez l'adulte et dont MM. BERNHEIM, J.-A. ROUX et Cl. MOURIQUAND ont rapporté récemment un cas chez l'enfant.*

Cette forme d'anémie ferriprive est exceptionnelle.

Un tel diagnostic pouvait se discuter dans notre deuxième cas survenu chez un prématuré infecté, mais l'absence de microcytose et l'échec de la thérapeutique martiale permettent d'écarter ce diagnostic.

6.. — *Les anémies aplastiques d'origine toxique* (pyramidon, sulfamides, etc...).

L'existence d'une notion étiologique d'une part et le caractère aplasique global d'autre part — il s'agit el plus souvent d'une panhémocytopénie — permettent de trancher le diagnostic.

7. — *Les érythroblastopénies aiguës bénignes d'origines diverses : infectieuses, toxiques, allergiques dont le type a été décrit par GASSER.*

Si ces formes présentent du point de vue hématologique des analogies avec celles concernant notre étude, en ce sens que l'anémie est sous la

dépendance d'une hypoplasie médullaire portant électivement sur les érythroblastes, l'aspect clinique en est par contre totalement différent par son caractère essentiellement aigu et bénin.

GASSER a rapporté en 1949 et en 1950, une dizaine de cas où il observa une disparition rapide mais passagère des normoblastes de la moelle osseuse chez des enfants.

Dans la plupart des cas, il a pu mettre en évidence un facteur étiologique précis telle qu'une infection, une intoxication médicamenteuse ou une influence allergique; dans certains cas pourtant, il semble difficile de faire la part des responsabilités revenant aux uns et aux autres de ces facteurs; par exemple :

- Chorée traitée au luminal.
- Ascaridiose traitée au chénopodium et à la santonine.
- Diphtérie traitée par sérothérapie.

Aspect hématologique de ces formes :

La moelle osseuse montre une diminution considérable du taux des érythroblastes, ceux que l'on observe présentant une morphologie anormale (proérythroblastes géants); les réticulocytes sont rares et les cellules réticulaires en nombre relativement élevé; le taux des éosinophiles est augmenté.

Les érythroblastes réapparaissent environ 4 jours après la crise; les réticulocytes vers le 7^e jour.

Dans le sang périphérique, il y a peu de réticulocytes mais le chiffre des globules rouges est normal ou à peine abaissé, car une crise érythroblastopénique ne suffit pas à faire tomber le nombre des globules rouges qui vivent normalement 3 mois, sauf s'il existe un terrain hémolytique surajouté (GASSER).

Mis à part ce dernier cas, la résistance globulaire est normale et il en est de même de la bilirubinémie; il ne s'agit donc pas d'une hémolyse, celle-ci venant tout au plus se surajouter dans certains cas. Il y a bien défaut de formations de globules rouges par sidération des cellules souches, mais cette sidération est passagère, du type des accidents allergiques, et passerait inaperçue en dehors d'une exploration systématique.

De l'érythroblastopénie aiguë bénigne de GASSER il est intéressant de rapprocher un cas personnel du Docteur REVOL étudié à Lyon en mai 1952 dans le service du Professeur CHOIZAT à l'Hôpital Edouard-Herriot et que nous rapportons ici.

Il s'agit d'un jeune garçon de 4 ans 1/2, Jean-Noël B..., sans antécédents familiaux, entrant avec une pâleur et une anémie alarmantes le 19 mars 1952.

Trois jours avant le début de l'affection, l'enfant a pris dans sa famille quelques cuillerées à café d'un vermifuge à base de santonine, semen contra et fougère mâle. Le début a été brutal le 11 mars 1952, avec lassitude et réaction fébrile. On n'a pas observé d'hémorragie.

A l'entrée l'enfant est très pâle, il existe une nette splénomégalie et le foie est également hypertrophié; on note aussi l'existence de discrets ganglions inguinaux bilatéraux, ainsi qu'une petite circulation collatérale abdominale sans ascite.

On effectue le jour-même une transfusion de 500 cc. après avoir pratiqué un examen de sang et une ponction sternale.

Les résultats en furent les suivants : Groupe B. — Rh +.

Hémogramme : G.R. : 1.280.000. Hb. : 25 %. Leucocytes : 9.300 (Polynéutro : 59; Eosino : 5; Baso : 1; Lymphocytes : 16; Moyens mono : 7; Grands mono : 12).

Myélogramme : Hémocytoblastes : 1,5. Paramyéloblastes : 0,5. Myéloblastes : 3,5. Promyélocytes neutro : 5. Myélocytes neutro : 16,5. Métamyélocytes neutro : 8,5. Polynucléaires neutrophiles : 17,5. Myélocytes éosino : 3,5. Métamyélocytes éosinophiles : 0,5. Polynucléaires éosino : 7,5. *Proérythroblastes* : 1. *Globules rouges nucléés* : 0,5. Lymphocytes : 22,5. Moyens mononucléaires : 7. Monocytes : 1. Lymphoblastes : 1,5. Hémohistioblastes : 0,5. Plasmocytes : 2.

La bilirubinémie fut recherchée trop tard pour que son résultat normal ait de la valeur, mais l'existence d'une urobilinurie importante signe l'hémolyse, celle-ci ne s'accompagnant d'ailleurs d'aucune modification de la résistance globulaire et d'aucun critère sérologique anormal.

Trois jours plus tard, le nombre des érythrocytes remonte à 2.300.000 et le taux d'hémoglobine à 38,6 %.

Les plaquettes sont normales.

Après une semaine d'évolution, alors que le chiffre des globules rouges a atteint 3.200.000, la reprise de l'activité hématopoïétique est confirmée par un second myélogramme qui montre un taux d'érythroblastes atteignant 13 % et se répartissant ainsi :

Erythroblastes basophiles	3
— polychromatophiles	5
— orthochromatiques	4
Globules rouges nucléés	1

Par ailleurs, les polynucléaires éosinophiles sont tombés à un taux de 3 %.

Au bout de quinze jours, l'enfant, complètement rétabli, quitte le service et le contrôle effectué le 3 avril 1952, le jour-même de son départ, donne les résultats suivants :

Globules rouges : 3.950.000. Hb. : 60 %.

Dans la moelle : 25 % d'érythroblastes.

Cette observation est intéressante d'abord par son mécanisme, qui semble faire intervenir à la fois un *élément hémolytique*, démontré par

la brusquerie de l'anémie qui revêt le type Lederer-Brill et par la splénomégalie et l'urobilinurie, *et un élément d'anérythro-poïèse passagère* démontrée par le myélogramme; c'est probablement la conjonction de ces deux facteurs qui fit la gravité initiale de l'anémie, mais leur caractère passager explique d'autre part la rapidité de la réparation favorisée par deux transfusions.

Le deuxième point intéressant de cette observation est le rôle étiologique possible, sinon probable, de l'ingestion à doses assez importantes d'un vermifuge à base de santonine, semen contra et fougère mâle, auquel l'enfant avait peut-être été sensibilisé par des prises antérieures.

De toutes façons ces érythroblastopénies (ou anérythro-poïèses) type GASSER s'opposent, par leur caractère aigu, passager, aux anérythro-poïèses idiopathiques, permanentes que nous décrivons dans ce travail; si l'hésitation pouvait être permise lors d'un premier examen, encore que la notion d'apparition récente du trouble soit en général très nette, cette hésitation n'est plus possible après quelques jours d'évolution.

CHAPITRE VI

PATHOGÉNIE

La pathogénie des anérythro-poïèses idiopathiques chroniques du jeune enfant reste obscure et l'on ne peut que reprendre les différentes hypothèses qui ont été émises jusqu'ici.

Les premières en date furent celles de BLACKFAN et DIAMOND qui envisagent l'existence de deux facteurs pouvant expliquer le mécanisme de ces anémies.

— Insuffisance congénitale de la moelle osseuse qui est incapable de fournir les conditions nécessaires à la formation des nouveaux globules rouges.

— Trouble « inné » du métabolisme des porphyrines, qui normalement interviennent dans le mécanisme de l'érythro-poïèse.

L'insuffisance congénitale de la moelle osseuse pourrait intervenir du fait qu'il existe toujours chez les prématurés une anémie directement en rapport avec l'état immature de tous les organes et en particulier de la moelle.

Or nous avons fait remarquer qu'un nombre relativement important des malades (1 sur 3) avaient à la naissance un poids inférieur à 3.000 g., quatre d'entre eux étant des prématurés vrais dont notre 2^e malade.

Par la suite ces enfants présentent souvent un retard du développement physique et parfois même psychique. Ceci pourrait faire admettre que le trouble de l'érythro-poïèse est dû lui aussi à une prédisposition constitutionnelle.

Comment expliquer la latence du début ?

L'anémie se déclare le plus souvent quelques mois après la naissance. Tout se passe comme si le nourrisson avait épuisé petit à petit le potentiel « fœto-maternel », suivant l'expression de J. BERNARD.

Comment expliquer d'autre part l'existence de deux possibilités quant à la nature du trouble de l'érythropoïèse, l'un quantitatif, l'autre qualitatif suivant les différents cas ?

Il semble difficile de trouver une réponse à cette question.

Il n'est en tout cas pas impossible d'imaginer qu'il existe deux facteurs différents tenant sous leur dépendance, l'un la formation des érythroblastes, l'autre leur maturation, facteurs que l'on pourrait, pour employer les expressions de MARTONI et PALESI, désigner sous les termes respectifs de « cytoformateur » et « cytoévolutif ».

Il y aurait carence, suivant les cas, en l'un ou l'autre de ces deux facteurs. Il ne faut pas oublier non plus que l'opposition n'est pas toujours absolue entre les formes avec anomalie quantitative et celles avec anomalie qualitative, les deux troubles pouvant parfois s'associer

Quant à l'hypothèse d'une agression exogène post-natale d'origine infectieuse ou toxique, ou relevant de l'association de ces deux facteurs il semble péremptoire de vouloir lui refuser tout crédit car on a vu, dans un certain nombre de cas — et ceci s'est produit en particulier chez nos deux malades, le second surtout — l'hémopathie se déclarer après ou pendant une maladie infectieuse traitée ou non par antibiotiques ou sulfamides.

On objectera le caractère global de l'aplasie rencontrée d'ordinaire à la suite de telles agressions. Il faut donc admettre — et cela n'est pas à priori inconcevable — la possibilité d'une atteinte élective de la lignée rouge par l'agent médicamenteux ou par les toxines microbiennes agissant sur un tissu hématopoïétique présentant une fragilité congénitale portant d'une manière toute particulière sur cette lignée.

Il est d'ailleurs possible que les deux mécanismes, débilité congénitale de l'érythropoïèse d'une part, facteurs infectieux ou toxiques d'autre part, se combinent, suivant l'hypothèse de VON SYDOW, pour faire apparaître l'anérythropoïèse idiopathique.

CHAPITRE VII

TRAITEMENT

1° *Les anérythro-poïèses ne réagissent pas à l'administration des substances qui excitent normalement l'hématopoïèse* et provoquent une crise réticuloocytaire, l'hépathothérapie en particulier. Il en est de même pour la vitamine B 12 qui a été essayée chez nos 2 malades.

Les différents auteurs signalent des échecs obtenus également avec :
— le fer sous forme de lactate, phosphinate de fer, ferrascorbine (GLANZMANN), cette médication semblant même nuisible car elle augmente les risques d'hémosidérose.

— l'acide folique,
— la méthionine,
— le calomel à petites doses,
— le sérum de mouton par voie buccale,
— la solution arsénicale de Fowler,
— les vitamines C. et P.P. : la nicotamide serait la vitamine de la maturation des érythrocytes, mais elle a été essayée par CATHIE sans résultat.

— différentes hormones : thyroxine, extrait antéhypophysaire, insuline, parathormone, adrénaline, testostérone, stilboestrol.

2° *La splénectomie* fut pratiquée par 5 auteurs ; les résultats semblent discutables.

— DIAMOND et BLACKFAN (malade âgée de 16 mois) : la rate était d'aspect à peu près normal ; l'opération fut suivie d'une stabilisation du taux des érythrocytes à 3.500.000.

— SYDOW (obs. 11) splénectomie pratiquée à l'âge de 1 an 1/2 : la rate était légèrement tuméfiée et présentait une réaction cellulaire lymphocytaire et réticulo-endothéliale, ainsi qu'une fibrose de la pulpe et une hémosidérose discrète, sans signes d'une érythro-poïèse compensatrice.

L'opération fut suivie d'une stabilisation de l'anémie : le taux de l'Hb demeura pendant plus d'un an à 40 % avec G.R. aux environs de 3.000.000. Mais un an plus tard, rechute grave : l'anémie reprit son évolution progressive, l'Hb tomba à 17 % et il fallut de nouveau avoir recours aux transfusions sanguines répétées. Finalement l'enfant guérit spontanément à l'âge de 4 ans.

— CATHIE (obs. 16) pratiqua une splénectomie chez un enfant de 2 ans 1/2 : une semaine après l'intervention, on observe une augmentation appréciable des normoblastes dans le sang périphérique, mais celle-ci n'est que très passagère et suivie d'une rechute. Les réticulocytes n'ont pas été supérieurs à 1 %.

Cependant l'évolution s'est montrée favorable par la suite et, 3 ans plus tard, l'enfant se trouvait dans un état relativement satisfaisant.

— PALMEN et VAHLQUIST (obs. 19) : intervention pratiquée à l'âge de 1 an 1/2 : rate présentant les mêmes caractères anatomopathologiques que celle de l'observation 11. Les auteurs furent assez satisfaits du résultat obtenu et estiment que les indications de cette intervention devraient être plus larges dans les cas où l'hémopathie se montre réfractaire à toutes les autres thérapeutiques.

— Marcel LELONG (obs. 21) a fait pratiquer sans résultat une splenectomie chez son malade à l'âge de 3 ans 1/2. Il a fallu ensuite poursuivre les transfusions comme antérieurement.

Si l'on ne peut être autorisé à faire jouer à la splenectomie un rôle certain dans les survies observées, cette intervention semble toutefois mériter une certaine attention.

Il est d'ailleurs intéressant de souligner qu'elle a été pratiquée avec succès dans une hémopathie voisine de celle que nous étudions ici :

MM. CROIZAT, REVOL, BERGER, FAVRE-GILLY, CREYSEL et LEJEUNE ont rapporté récemment à Lyon l'observation d'un adulte présentant une anémie aplastique pancytopénique chez lequel tous les traitements médicaux — en particulier A.C.T.H. et Cortisone — étaient demeurés inefficaces.

La splenectomie a apporté une amélioration partielle mais notable en permettant l'arrêt des transfusions.

3° *Les transfusions sanguines*, par contre, représentent (où du moins représentaient avant l'usage de la cortisone et de l'A.C.T.H.) la seule thérapeutique ayant permis de maintenir en vie les malades.

Ceux-ci doivent être régulièrement transfusés pendant des mois et même souvent des années. Hugh JOSEPHS avait déjà traité ses deux malades par des transfusions de sang pendant 1 an 1/2 et 4 ans, mais les enfants finirent par succomber lorsque l'on dut renoncer à cette thérapeutique.

Des malades ont été transfusés pendant 14 ans (DIAMOND), 10 ans (J. BERNARD, obs. 24), 5 ans 1/2 (CATHIE obs. 16).

Des guérisons ont été aussi observées, les transfusions ont pu être à la longue progressivement espacées, voire même supprimées, l'érythro-poïèse redevenant normale. Un jeune malade de J. BERNARD n'est plus transfusé depuis 4 ans; 3 malades de DIAMOND sont en rémission spontanée dont deux depuis leur puberté. J. BERNARD insiste sur le fait que la quantité de sang nécessaire pour le maintien des érythroblastes à un taux correct est fonction de l'âge de l'enfant :

— de l'âge de 8 mois à l'âge de 3 ans 1/2 il est nécessaire de pratiquer une transfusion hebdomadaire de 80 à 100 cc. pour maintenir le nombre de G.R. supérieur à 3.500.000.

Dès l'âge de 4 ans les choses s'améliorent en ce sens qu'une transfusion de 100 à 150 cc. est nécessaire tous les 20 jours seulement.

D'autre part, il fait remarquer que l'âge de la puberté pourrait entraîner la « maturité érythrocytaire ».

Cependant ces transfusions répétées représentent parfois une arme à double tranchant, leur répétition risquant d'aboutir à l'*hémochromatose* dont la possibilité fut signalée par BLACKFAN et DIAMOND dès 1944.

Le foie et la rate deviennent gros, le premier organe présentant histologiquement de nombreux dépôts de pigments ferriques démontrés par ponction-biopsie par LELONG. Une mélanodermie apparaît — le diabète sucré a été observé dans quelques observations —; le pronostic est alors très aggravé. La crainte de l'hémochromatose doit conduire à n'injecter que le sang juste nécessaire pour stabiliser le taux des érythrocytes aux environs de 2.500.000 à 3.000.000, même 1.500.000 à 2.000.000 pour LELONG. Malgré tout, cet accident ne survient que très tardivement et d'une façon inconstante, si bien que cette menace ne doit pas rendre trop avare de transfusions et que, pour J. BERNARD, le risque de mort par déglobulisation est plus grand que celui de l'hémochromatose.

Si les transfusions sont indispensables elles ne représentent pourtant pas un traitement causal; il ne s'agit là que d'une thérapeutique de substitution peu satisfaisante.

4. Des essais ont été effectués pour stimuler la moelle osseuse et nous pouvons dès maintenant affirmer qu'ils ont été concluants avec l'A.C.T.H. et la Cortisone.

De nombreux travaux de YOFFREY ont montré que ces hormones possèdent une action à la fois lymphocytaire et myélostimulante; cette action excitatrice a pu être mise en évidence chez l'animal et chez l'homme, se traduisant, entre autres, par une neutrophilie sanguine, une crise réticulocytaire et thrombocytaire.

Elle reste cependant modérée, voire même inconstante et la mise en œuvre de ces hormones dans les aplasies médullaires totales s'est révélée jusqu'à présent inopérante. Il était cependant logique de l'essayer dans les anérythropoïèses idiopathiques de l'enfant.

C'est GASSER de Zurich, qui, le premier à notre connaissance, a essayé avec succès cette thérapeutique en novembre 1950 puis KASS et SUNDAL l'année suivante, R. PIERRET, BRETON, GOUDEMAND et Mlle GRAILLOT, en avril 1952, FISHER et ALLEN en août 1952 MARTONI et PALÉSI à une date imprécisée, enfin JEUNE et REVOL en octobre 1952. A l'exception de MARTONI et PALÉSI qui citent GASSER, l'essai fut entrepris chaque fois dans l'ignorance des tentatives antérieures, et ce fut le cas en particulier pour JEUNE et REVOL lorsqu'ils entreprirent le traitement de leur 1^{re} malade.

ANALYSE DES OBSERVATIONS DES MALADES TRAITES PAR L'A.C.T.H. OU LA CORTISONE

KASS et SUNDAL. — Rappelons qu'il s'agissait d'une jeune malade présentant une atteinte médullaire ne portant pas strictement sur les érythroblastes, mais débordant sur l'ensemble des granulocytes avec réticulocytopenie très marquée (celle-ci est descendue jusqu'à 0 à 0,1%).

Le traitement avait consisté depuis l'âge de 1 an en transfusions pratiquées à intervalles réguliers de 4 à 6 semaines. Malgré cela le taux des réticulocytes était toujours resté très bas.

9 jours après le début du premier traitement à l'A.C.T.H., on observe une augmentation des réticulocytes à 3,4 %. Réponse semblable au 9^e jour après le début du 2^e traitement avec, quelques semaines plus tard, augmentation spontanée des globules rouges. Cette thérapeutique permit d'espacer les transfusions de 15 semaines.

— GASSER entreprit chez sa malade le traitement alors qu'elle était âgée de 21 mois et présentait une érythroblastopénie à 5 %. Cet auteur a bien voulu dans une lettre récente, nous mettre au courant des résultats :

L'enfant a reçu 22g,5 de cortisone en 800 jours, avec des doses quotidiennes de 15 à 25 mg. la moelle maintient la formation d'érythroblastes et les transfusions sont inutiles. Dès qu'on cesse la cortisone, les érythroblastes disparaissent de la moelle osseuse. Le traitement a toujours été bien supporté et l'enfant se développe normalement.

— GOUEMAND traite depuis 2 ans environ un jeune garçon de la même manière : il a vu réapparaître jusqu'à 9 % d'érythroblastes, constaté la présence de réticuloocytes pour la 1^{re} fois dans le sang de son malade, et a réussi à maintenir le nombre des globules rouges à un taux à peu près constant durant un mois, malgré l'absence des transfusions.

Cependant l'effet s'estompa par la suite : depuis 1 an, un traitement ambulatoire discontinu par la cortisone per os n'a pas permis de réduire beaucoup le rythme des transfusions. Celles-ci doivent être renouvelées toutes les 4 à 5 semaines, un délai plus long amenant une exagération trop importante de l'anémie. Celle-ci évolue entre 1.200.000 et 1.500.000.

— FISHER et ALLEN : il s'agissait d'une malade présentant une érythroblastopénie et transfusée tous les 2 mois depuis l'âge de 1 an. Une première cure d'A.C.T.H. de 14 jours donna une légère réticulocytose et contribua à limiter la chute du taux d'hémoglobine.

Deux mois plus tard, le traitement fut repris sous forme de cortisone buccale (50 mg. par jour pendant 2 mois puis 25 mg.). Le traitement dut être interrompu 3 semaines du fait d'une intervention chirurgicale (invagination intestinale), puis repris à doses plus faibles (12 mg. 5 par jour, puis tous les 2 jours).

Grâce à ce traitement qui est poursuivi depuis plusieurs mois, l'enfant, qui est en bonne santé et mène une activité normale, a pu se passer de transfusions et le taux d'hémoglobine reste voisin de 85 %.

— MARTONI et PALÉSI par contre signalent n'avoir obtenu aucun résultat avec l'A.C.T.H. (ils ont essayé en outre sans succès les extraits anté — et post — hypophysaires).

La cortisone cependant, qui a été administrée en deux périodes, a donné des résultats appréciables marqués surtout par une élévation du taux des réticuloocytes à 18 % alors que celui des érythroblastes médullaires

passait de 6,4 à 20,6 %. Il est intéressant de souligner qu'à la suite de la deuxième cure, où la dose administrée fut quatre fois moindre qu'à la première, le résultat fut moins marqué mais plus durable.

Sur quatre cas d'anémie hypoplastique congénitale traitée par A.C.T.H. et Cortisone, Constance-C. FORSYTH (Londres, déc. 53) ne signale qu'un seul succès.

Cette malade fut d'ailleurs améliorée considérablement :

Elle avait reçu, de l'âge de 8 mois à l'âge de 5 ans, une transfusion chaque mois lorsqu'on entreprit le traitement à l'A.C.T.H. (40 mg. pendant 12 jours).

L'hémoglobine passa de 62 à 73 % et l'on observa un taux de réticulocytes atteignant un maximum de 6 %.

On remplaça ensuite l'A.C.T.H. par de la cortisone buccale à la dose de 80 mg. par jour; il en résulta une élévation du taux des réticulocytes à 11 %.

Actuellement on maintient la cortisone à la dose de 25 mg. par jour et au cours de l'année écoulée trois transfusions sanguines seulement ont été nécessaires.

Nos deux malades enfin ont été traités l'un et l'autre par l'A.C.T.H. et par la cortisone.

Dans notre 1^{er} cas, une cure courte mais forte d'A.C.T.H. (75 mg. pendant 15 jours) permit tout d'abord d'attendre deux mois entre la deuxième et la troisième transfusion. Avec une deuxième cure (75 mg. d'A.C.T.H., 20 jours, puis 50 mg., 4 jours) il s'écoula encore deux mois avant que l'anémie devienne menaçante; cette fois-ci, il ne fut pas fait de transfusion, mais fut instaurée le 21.1.1953 une hormonothérapie continue à peine interrompue 15 jours par un accident de surdosage. La cure fut conduite d'abord par l'A.C.T.H. à 75 mg. par jour. et, à partir du 25 mars, à domicile par la cortisone buccale, 25 mg. par jour. Soit que cette dose ait été insuffisante, soit qu'en réalité les prescriptions n'aient pas été suivies, après 9 mois de stabilisation se produisit une crise de déglobulisation. Sans prendre notre avis, l'interne de garde fit alors une quatrième transfusion qui aurait pû sans doute être évitée. Depuis, c'est-à-dire depuis 5 mois, l'enfant se maintient sans transfusion sous A.C.T.H. d'abord puis sous cortisone buccale à 25 mg. par jour.

Très nettement, dans ce cas, l'hormonothérapie a été efficace. Les transfusions ont été espacées considérablement et avec une surveillance

continue auraient pu être supprimées. L'enfant s'est remarquablement développée; le taux des hématies reste autour de 4.000.000. Pourtant le nombre des réticulocytes a toujours été faible et surtout malgré la poursuite du traitement la réaction érythroblastique de la moelle sternale a été passagère. Sur les derniers myélogrammes en particulier, l'érythroblastopénie confine à l'anérythroblastose. Les prélèvements nombreux ayant toujours été faits dans la moelle sternale, un épuisement local par irritation a pu en résulter, mais une ponction — unique il est vrai — de la crête iliaque, a décelé la même pénurie en érythroblastes. Très certainement cependant, l'érythropoïèse est active dans certains foyers médullaires où nous n'avons pas su la surprendre.

Notre deuxième observation illustre en effet les discordances possibles entre des myélogrammes effectués en des régions différentes. Dans ce cas l'hormonothérapie a été entreprise sans transfusion préalable. Le recul manque (3 mois) pour un jugement valable. Cependant par ce seul traitement, le nombre des globules rouges a doublé, le taux de l'hémoglobine a triplé. Ici la moelle sternale qui présentait une anérythroblastose absolue, reste très pauvre avec 4 % d'érythroblastes après deux mois de traitement, alors que les moelles de la crête iliaque et d'une apophyse épineuse, non explorées initialement, manifestent au bout de deux mois une activité érythroblastique normale.

Quelles conclusions peut-on tirer de l'usage de cette nouvelle thérapeutique ?

Les faits qui viennent d'être exposés témoignent de l'efficacité indéniable de l'A.C.T.H. et de la cortisone. Cependant le nombre très limité de malades traités par ces hormones ne nous permet pas d'affirmer si les différents types d'anérythropoïèses sont tous capables d'en tirer un profit :

Nous savons que l'érythroblastopénie vraie réagit à ce traitement, il en est de même pour l'érythroblastopénie associée à un arrêt de maturation, ce qui est le cas pour l'observation de MARTONI et PALÉSI (ces auteurs signalent une amélioration de l'indice de maturation après cortisone); mais un doute peut subsister quant à l'éventuelle efficacité du traitement dans les formes où le trouble est purement qualitatif c'est-à-dire réside en un arrêt de maturation à un stade déterminé, sans aucune aplasie médullaire. A notre connaissance en effet, aucune de ces formes n'a encore été traitée jusqu'ici par l'A.C.T.H. ou la cortisone.

Le mode d'action de l'A.C.T.H. et de la cortisone est encore mal expliqué.

YOFFEY (1952) a étudié leurs effets sur la moelle de cobayes et observa une augmentation marquée des éléments granulocytaires et des érythroblastes; il pensa que les composés stéroïdes hormonaux peuvent intervenir dans ce mécanisme. Du reste, l'hyperactivité des centres médullaires, portant en particulier sur la lignée rouge, que l'on observe dans le syndrome de Cushing est probablement dû à l'effet des stéroïdes cortico-surrénaux sur ces centres.

Suivant que l'on considère l'hémopathie en relation

— soit avec une déficience des facteurs indispensables au métabolisme des porphyrines,

— soit avec la présence d'un facteur inhibant l'élaboration normale des pigments, on peut essayer d'admettre que l'A.C.T.H. et la cortisone agissent par action stimulatrice directe, ou alors en s'opposant à l'action de ce facteur hypothétique.

Toutefois cette thérapeutique doit être administrée avec une extrême prudence étant donné les risques *d'incidents* qu'elle comporte.

Chez la malade de FISHER et ALLEN, on trouve, au cours de la laparotomie pratiquée pour invagination intestinale un épanchement péritonéal assez abondant. Les auteurs déclarent que ce dernier n'était probablement pas en relation avec une hypokaliémie.

On peut tout de même émettre un doute quant à l'absence totale de cause à effet dans le mécanisme de cet incident.

En ce qui concerne notre 1^{re} malade, on pense, sans en avoir une certitude absolue, que l'épisode convulsif observé est à mettre sur le compte d'une dose excessive d'A.C.T.H. ayant entraîné l'apparition d'un œdème cérébral. D'ailleurs l'incident fut sans lendemain.

Il faut donc, pour établir la dose convenable, tâter la susceptibilité de chaque malade, car il existe une idiosyncrasie assez marquée. A dose égale, pour 2 malades du même âge, la réponse de l'érythropoïèse est variable.

Doit-on conduire le traitement d'une manière discontinue ou continue ?

MARTONI et PALÉSI jugent préférable de le limiter aux périodes de grande inactivité médullaire. Avec un traitement continu, on peut en effet, craindre, outre les incidents que nous venons de citer, l'éventualité plus ou moins lointaine d'une sorte d'épuisement des centres médullaires.

Chez notre 1^{re} malade la réponse à la stimulation avait été moins favorable après 4 mois de traitement à l'A.C.T.H. qu'au début de celui-ci. En fait une reprise de l'activité thérapeutique s'est manifestée ensuite et il n'est point besoin d'insister sur les bénéfices retirés par la malade du traitement cortisonique continu qui est conduit actuellement : rappelons qu'au cours des 16 derniers mois une seule transfusion sanguine a été pratiquée, et encore celle-ci aurait probablement pu être évitée.

Connaissant les inconvénients et les risques de la thérapeutique transfusionnelle il est donc inutile d'insister sur l'énorme progrès que réalisent l'A.C.T.H. et la cortisone dans le traitement des anérythro-poïèses.

5° Pour clore le chapitre du traitement signalons enfin des essais effectués à l'aide de sang placentaire et d'extraits placentaires.

LOESCHKE et SCHWARTZER ont établi que le sang placentaire et le sang du fœtus renferment des substances susceptibles de faire augmenter le taux des érythrocytes dans le sang du lapin. Il est malheureusement difficile de prélever stérilement le sang du cordon ombilical à l'accouchement.

M. ESSER observe chez un de ses malades une crise réticulocytaire après chaque injection intramusculaire de sang placentaire; en outre les érythroblastes médullaires passèrent de 13 à 32 %.

MARTONI et PALÉSI ont obtenu des résultats prometteurs à l'aide d'extraits placentaires : reprise de l'activité fonctionnelle de la moelle avec augmentation des réticulocytes.

Cependant, ces auteurs pensent que l'action de cette thérapeutique semble résider uniquement en une sommation de la moelle à produire une quantité plus importante d'éléments de la série rouge (« action cytoformative »), sans par ailleurs influencer d'une manière sensible le processus « cyto évolutif ». Par suite, dans la forme d'anérythro-poïèse qu'ils ont rapportée : érythroblastopénie avec arrêt de la maturation, les résultats ont été limités car il y a altération du processus cyto-évolutif. A ce sujet, les auteurs font remarquer que la thérapeutique placentaire rencontre un meilleur champ d'action dans le domaine des aplasies médullaires vraies, là où la moelle osseuse présente une altération surtout cyto-formative : panmyélophthisie, agranulocytose.

CONCLUSIONS

Dans ce travail, nous envisageons dans son ensemble la question des anémies hypoplastiques chroniques idiopathiques du jeune enfant dont le type a été isolé aux U.S.A. en 1936 par BLACKFAN et DIAMOND.

Nous rapportons les descriptions de 33 cas de ce type d'anémie dont les deux derniers ont été étudiés à Lyon par les Docteurs JEUNE et REVOL.

Devant la diversité des formes hématologiques rencontrées, ces auteurs proposent de les réunir plutôt sous l'appellation d' « anérytropoïèses idiopathiques chroniques ».

Toutes ces anémies sont en effet caractérisées par une hypoplasie médullaire portant d'une manière élective et presque exclusive sur la lignée érythrocytaire avec des nuances concernant la nature intime du trouble, celui-ci étant soit quantitatif, soit qualitatif, mais relevant aussi parfois de l'intrication des deux processus.

Cette anémie résiste à tous les traitements antianémiques classiques, sauf aux transfusions sanguines de substitution.

Toutefois, depuis l'avènement de l'A.C.T.H. et de la Cortisone, cette notion thérapeutique semble d'ores et déjà devoir être réformée car, grâce à cette médication, les transfusions peuvent être, sinon totalement supprimées, du moins considérablement espacées.

La cause de cette hémopathie reste inconnue et l'on ignore en particulier la raison qui détermine telle ou telle forme hématologique.

On est cependant frappé par le nombre des observations publiées au cours des quelques dernières années, et dans lesquelles on trouve fréquemment la notion de traitement aux antibiotiques pour des infections banales survenues antérieurement à l'éclosion de la maladie.

Le pronostic lointain ne peut **encore** être précisé.

Si quelques guérisons spontanées ont été enregistrées à l'âge de la puberté, on est en droit d'espérer que celles-ci **seront** désormais plus nombreuses, le traitement cortisonique semblant devoir aider les jeunes malades à atteindre ce stade décisif.

Vu : LE DOYEN,
 HERMANN.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
 CROIZAT.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 22 Mai 1954.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
 ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- ABT. A.-F. — *J. of Ped.*, 18, 559, 1941 (cité par GLANZMANN).
- ANDERSON D.-E. — Chronic aregenerative anemia of the new-born. *Med. J. Austr.*, 1, 573, N° 17, 1952.
- BERNARD J., INCEMAN S. et HOVASSE M. — Les anémies hypoplasiques du petit enfant. *Sem. Hôp. Paris*, 27, 2985, N° 76, 1951.
- BERNHEIM M., ROUX J.-A. et MOURIQUAND Cl. — L'anémie ferriprive avec hypoplasie médullaire chez le nourrisson. *Arch. Franç. Péd.*, 10, 160, N° 2, 1953.
- BURGERT E.-O., ROGER L.-J., KENNEDY and Gertrude-L. PEASE. — Congenital hypoplastic anemia. *Pediatrics*, vol. 13, mars 1954, N° 3, p. 218.
- CATHIE J.-A.-B. — Erythrogenesis imperfecta. *Arch. of Dis. in Child.*, 25, 313, N° 124, 1950.
- CROIZAT, NOEL, REVOL. — *Hématologie clinique*. Editions Camugli, Lyon.
- CROIZAT, CREYSSSEL, BOSSON. — Sur un cas d'anémie ferriprive à forme pseudo-hypoplasique. *Lyon Méd.*, 1950, 1, 370.
- CROIZAT, REVOL, BERGER, FAVRE-GILLY, CREYSSSEL R. et LEJEUNE. — Anémie aplastique. Résultats partiellement favorables de la splénectomie. Essai d'un traitement complémentaire par le Radiophosphore à faibles doses. *Lyon Méd.*, N° 47, 22 nov. 1953.
- DIAMOND C.-K. et BLACFAN K. — Hypoplastic anemia. *Amer. Journ. of Dis. of Child.*, 56, 464, N° 2, 1938.
- DONVELLY M. — A case of primary red cell aplasia. *Brit. Med. Journ.*, 438, 4807, 1953.
- ESSER M. — Ueber Kongenital aplastische Anämie. *Ann. paediatr.*, 154, 353, 1940 et 157, 366, 1951.
- ESTREN S. et DAMESHEK W. — Familial hypoplastic anemia of childhood. *Americ. Journ. of Dis. of Child.*, 73, 671, 1947.
- Congenital hypoplastic anaemia associated with multiple developmental defects (Fanconi-Syndrome). *Blood*, 2, 85-93, 1927.
- FANCONI G. — Familiare infantile perniziösartige Anämie. *Ib. Kinderheile*, 117, 257, 1927.
- FISHER O.-D. et ALLEN F.-M.-B. — Erythrogenesis imperfecta or congenital hypoplastic anemia (Diamond-Blackfan type). *Arch. of Dis. of Child.* 73, 671, 1947.
- FORSYTH C., CONSTANCE. — Experiences with A.C.T.H. and Cortisone. *Great Ormond Street Journal*, N° 6, déc. 1953, p. 85.
- GASSER C. — Akute Erythroblastopenie. *Helv. paed. Acta*, 4, 107, 1949.
- Aplastische Anämie (chronische Erythroblastopenie und Cortison). *Schweiz. med. Wochensh.*, 81, 1241, N° 50, 1951 et *Congrès d'Hématologie d'Amsterdam*, 1953.
- GLANZMANN. — L'érythroblastopénie essentielle. Actualités de médecine infantile. *Livre jubilaire du P^r ROHMER*. G. Doin et Masson éd., Paris, 1948. *Experientia*, 1, 4, 1945.
- HALBERTSMA. — Ueber angeborene aregenerative Anämie. *Ann. paed.*, 171, 377, 1948.

- HOYER K. — Aregeneratif formentilig congenit anaemihos et spaedborn med. erythroblast fattig knoglemaro. *Nordisk med.*, 14, 1097, 1942.
- JEUNE M., REVOL L., LARBRE F. et LOAEC Y. — La maladie de Blackfan et Diamond ou anémie par érythrogénèse imparfaite. Son traitement par l'A.C.T.H. et la cortisone. *Pédiatrie*, t. IX, N° 5, 1954.
- JOSEPHS H.-W. — Discussion de la communication de DIAMOND et BLACKFAN. *Amer. J. Dis. of Child.*, 56, 466, N° 2, 1938.
- KASS A., SUNDALL A. — Anemia hypoplastica congenita (Anemia typus Josephs-Diamond-Blackfan). *Acta paed.*, 42, 265, N° 3, 1953.
- KOHLBRY O. — *J. of Med.*, 19, 662, 1941, cité par GLANZMANN.
- LANGOT D. — Sur l'anémie hypoplastique du petit enfant (type Blackfan-Diamond); étude clinique et hématologique de 5 observations. *Thèse médecine*, Paris, 1951, N° 1220.
- LELONG M., JOSEPH R., POLONOWSKI C., DESMONTS G. et COLIN J. — L'anémie chronique avec arrêt de la maturation normoblastique. *Arch. Fr. Péd.*, 8, 473, 1951.
- MARTONI L. et PALESI S. — Un caso di anemia tipo Blackfan e Diamond. *La Clinica pediatrica*, 34, 753, N° 12, 1952.
- MOODY E.-Albert. — Hypoplastic anemia following exchange transfusion for erythroblastosis fetalis associated with isoimmunization to blood group factor « A ». Treatment with cortison. *The Journal of pediatrics*, 44, 244, N° 3, 1954.
- PEAT G.-B. — A case of aplastic anaemia in a Child. *Canad. M.A.J.*, 37, 64, 1937.
- Hypoplastic anaemia treated with transfusions and folic acid fraction. *Canad. M.A.J.*, 55, 287, 1946.
- PIERRET R., BRETON A., GOUEMAND A. et Mlle GAILLOT. — L'anémie hypoplastique du jeune enfant type Joseph-Blackfan-Diamond. *Echo med. du Nord*, 24, 27, N° 1-2, 1953.
- REVOL L. — L'exploration de la moelle osseuse par ponction sternale, myélogrammes normal et pathologique. *Thèse médecine Lyon*, 1937-38, N° 54.
- REVOL L. et MOREL P. — Des anomalies cyto-évolutives des érythroblastes dans le myélogramme des anémies ferriprives. *Lyon Méd.*, 17, 292, 1951.
- RINVIK R. — Two cases of idiopathic hypoplastic anaemia in infants. *Acta Paediatr.*, 28, 304, 1941.
- ROBSON T. et SWEENEY P.-J. — Chronic hypoplastic anaemia arising in infancy. *Arch. of Dis. in Childr.*, 23, 294, N° 116, 1948.
- RUBEL. — *J. of Pediatr.*, 20, 756, 1942, cité par MARTONI et PALESI.
- SMITH C.-H. — The anemia of early infancy. *J. Pediatrics*, 16, 375, 1940.
- Treatment of the anemias of infancy and childhood. *J. Pediatrics*, 32, 721, 1948.
- Chronic congenital aregenerative anemia associated with isoimmunisation by the blood group factor A. *Blood*, 4, N° 6, 1949.
- VAHLQUIST B. — Stationary hypoplastic anemia. *Acta hematologica*, 4, 373, 1950.
- VON SYDOW C. — Hypoplastic anaemia. *Acta Paediatr.*, 30, 365, 1943.
- VERGER et LÉGER. — Anémie hypoplastique de la première enfance (anémie de Blackfan et Diamond). *Arch. Fr. Péd.*, 10, 328, N° 3, 1953.
- WHITLEY L.-E.-H. et BRITTON C.-J.-C. — *Disorders of the blood*. London, 5 ed., 1946.
- YOFFREY J.-M. — *Brit. Med. J.*, 722, 1952, cité par FISHER et ALLEN.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE PREMIER :

<i>Introduction</i>	11
<i>Historique</i>	13
CHAPITRE II. — Observations cliniques	16
CHAPITRE III. — Etude clinique	49
CHAPITRE IV. — Etude hématologique	55
CHAPITRE V. — Diagnostic différentiel	62
CHAPITRE VI. — Pathogénie	68
CHAPITRE VII. — Traitement	79
<i>Conclusions</i>	79
<i>Bibliographie</i>	81

